

Tislelizumab (NSCLC, ab Zweitlinie)

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: A24-128

Version: 1.0

Stand: 27.03.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1968

DOI: 10.60584/A24-128

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Tislelizumab (NSCLC, ab Zweitlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

20.12.2024

Interne Projektnummer

A24-128

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-128>

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 (NSCLC, ab Zweitlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-128>.

Schlagwörter

Tislelizumab, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT03358875

Keywords

Tislelizumab, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT03358875

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Markus Herkt
- Merlin Bittlinger
- Katharina Frangen
- Simone Heß
- Katharina Hirsch
- Kirsten Janke
- Maximilian Kind
- 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
2	
Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	4
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 als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten. Patientinnen und Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC sollen vor der Behandlung mit Tislelizumab ebenfalls zielgerichtete Therapien erhalten 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 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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete 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. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem 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. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

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 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 D, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 D, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 D, 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.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem

Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.4
I Abkürzungsverzeichnis	I.6
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.8
I 2 Fragestellung.....	I.17
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.19
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.19
I 3.2 Studiencharakteristika	I.20
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.36
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.36
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.41
I 4.3 Ergebnisse	I.42
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.47
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.49
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.49
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.52
I 6 Literatur	I.57
I Anhang A Suchstrategien.....	I.59
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven.....	I.60
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.70
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.77

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tislelizumab.....	I.9
Tabelle 3: Tislelizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.16
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tislelizumab.....	I.17
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab vs. Docetaxel	I.19
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab vs. Docetaxel.....	I.20
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab vs. Docetaxel.....	I.22
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab vs. Docetaxel.....	I.25
Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab vs. Docetaxel	I.26
Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab vs. Docetaxel	I.30
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 3 % der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab vs. Docetaxel	I.32
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab vs. Docetaxel.....	I.34
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab vs. Docetaxel	I.37
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab vs. Docetaxel.....	I.41
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab vs. Docetaxel.....	I.43
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tislelizumab vs. Docetaxel	I.49
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tislelizumab im Vergleich mit Docetaxel.....	I.53
Tabelle 18: Tislelizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.55
Tabelle 19: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab vs. Docetaxel	I.70
Tabelle 20: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab vs. Docetaxel	I.73
Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab vs. Docetaxel.....	I.74
Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab vs. Docetaxel	I.75

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie RATIONALE 303, 3. Datenschnitt (18.01.2024).....	I.60
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt UEs, Studie RATIONALE 303, 3. Datenschnitt (18.01.2024).....	I.60
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Studie RATIONALE 303, 3. Datenschnitt (18.01.2024).....	I.61
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs, Studie RATIONALE 303, 3. Datenschnitt (18.01.2024).....	I.61
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie RATIONALE 303, 3. Datenschnitt (18.01.2024).....	I.62
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE), Studie RATIONALE 303, 3. Datenschnitt (18.01.2024).....	I.62
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Asthenie (PT, UE), Studie RATIONALE 303, 3. Datenschnitt (18.01.2024).....	I.63
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (PT, UE), Studie RATIONALE 303, 3. Datenschnitt (18.01.2024).....	I.63
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Alopezie (PT, UE), Studie RATIONALE 303, 3. Datenschnitt (18.01.2024).....	I.64
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUE), Studie RATIONALE 303, 3. Datenschnitt (18.01.2024).....	I.64
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schweres UE), Studie RATIONALE 303, 3. Datenschnitt (18.01.2024).....	I.65
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Neutropenie (PT, schweres UE), Studie RATIONALE 303, 3. Datenschnitt (18.01.2024).....	I.65
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Leukopenie (PT, schweres UE), Studie RATIONALE 303, 3. Datenschnitt (18.01.2024).....	I.66
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Febrile Neutropenie (PT, schweres UE), Studie RATIONALE 303, 3. Datenschnitt (18.01.2024).....	I.66
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Untersuchungen (SOC, schweres UE), Studie RATIONALE 303, 3. Datenschnitt (18.01.2024).....	I.67
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, schweres UE), Studie RATIONALE 303, 3. Datenschnitt (18.01.2024).....	I.67

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schweres UE), Studie RATIONALE 303, 3. Datenschnitt (18.01.2024)..... I.68

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schweres UE), Studie RATIONALE 303, 3. Datenschnitt (18.01.2024)..... I.68

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (SOC, schweres UE), Studie RATIONALE 303, 3. Datenschnitt (18.01.2024)..... I.69

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	anaplastische Lymphomkinase
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom-P450-Enzyme
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EGFR	epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30
EORTC QLQ-LC13	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13
ESMO	Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER-2	humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KRAS G12C	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog Submutation G12C
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
METex14	Exon 14 des mesenchymal-epithelial Transition Factor-Gens
MMRM	Mixed Models for repeated Measures (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
NSCLC	nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RANK-L	Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
RET	Rearranged During Transfection

Abkürzung	Bedeutung
ROS	Proto-Onkogen Tyrosin-Protein Kinase
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TAP	Tumour Area Positivity
TPS	Tumour Proportion Score
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analog-Skala
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

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 epidermalem 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 ^a
<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.^b</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren) oder ▪ Pemetrexed (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) oder ▪ Nivolumab oder ▪ Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren [TPS ≥ 1 %]) oder ▪ Atezolizumab oder ▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)
<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 ≥ 3)

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

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 ^a	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.^b</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren) oder ▪ Pemetrexed (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) oder ▪ Nivolumab oder ▪ Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren [TPS ≥ 1 %]) oder ▪ Atezolizumab oder ▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren^c: Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen^d ▪ Patientinnen und Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren^e: Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils 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. c. PD-L1-Expression < 1 % 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. 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.

I 2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tislelizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<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.^b</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren) oder ▪ Pemetrexed (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) oder ▪ Nivolumab oder ▪ Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren [TPS ≥ 1 %]) oder ▪ Atezolizumab oder ▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)
<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 Lokaltherapie haben. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Tislelizumab keine (weitere) molekular stratifizierte Therapie (gerichtet gegen ALK, BRAF, EGFR, Exon-20, 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 [2] 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. 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.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab vs. Docetaxel

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein)	Register-einträge ^b (ja / nein)	Publikation (ja / nein)
BGB-A317-303 (RATIONALE 303 ^c)	ja	ja	nein	ja [3-7]	ja [8,9]	ja [10,11]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Für die Nutzenbewertung wird die Studie RATIONALE 303 herangezogen. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein. Die Studie wird im nachfolgenden Abschnitt beschrieben.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab vs. Docetaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
RATIONALE 303	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC^b ▪ vorheriger platinbasierter Therapie^c ▪ ECOG-PS ≤ 1 	Tislelizumab (N = 535) Docetaxel (N = 270) davon relevante Teilpopulation ^d : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tislelizumab (n = 214) ▪ Docetaxel (n = 103) 	Screening: ≤ 28 Tage Behandlung: bis zur Krankheitsprogression ^e , inakzeptabler Toxizität oder dem Widerruf der Einverständniserklärung Beobachtung: ^f endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Lost to Follow-up, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Studienende	109 Zentren in Brasilien, Bulgarien, China, Litauen, Mexiko, Neuseeland, Polen, Russland, Slowakei, Türkei 11/2017 – 01/2024 Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 10.08.2020^g ▪ 15.07.2021^h ▪ 18.01.2024ⁱ 	primär: Gesamtüberleben sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab vs. Docetaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Es wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer als auch nicht plattenepithelialer Histologie in die Studie eingeschlossen. Patientinnen und Patienten, mit bekannter EGFR-Mutation oder ALK-Translokation waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Für Patientinnen und Patienten mit unbekanntem EGFR-Mutationsstatus und nicht plattenepithelialer Histologie war vor Studieneinschluss ein Test auf EGFR-Mutationen erforderlich. Für Patientinnen und Patienten mit unbekanntem EGFR-Mutationsstatus und plattenepithelialer Histologie sowie Patientinnen und Patienten mit unbekanntem ALK-Translokationsstatus war gemäß Angabe des pU in Modul 4 D des Dossiers aufgrund des seltenen Auftretens jeweils keine Testung erforderlich.</p> <p>c. Gemäß Einschlusskriterien musste eine Krankheitsprogression nach oder während mindestens 1 vorangegangenen Therapie mit einem platinbasierten Therapieregime vorliegen. Für die fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung durften jedoch nicht mehr als 2 vorherige systemische Chemotherapien verabreicht worden sein.</p> <p>d. Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Teilpopulation umfasst Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression < 1 % (nachfolgend als PD-L1-negative Patientinnen und Patienten bezeichnet).</p> <p>e. Die Behandlung mit Tislelizumab konnte über den radiologisch bestätigten Krankheitsprogress hinaus fortgesetzt werden, wenn die Patientin / der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes oder der Prüfarztin von der Behandlung profitierte, keine Verschlechterung der Symptome oder inakzeptable Toxizität vorlag.</p> <p>f. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>g. Interimsanalyse zum Gesamtüberleben nach 441 Ereignissen (ursprünglich gemäß Studienprotokollversion Amendment 1.0 [vom 14.02.2018] vorgesehen nach ca. 318 Ereignissen). Mit der Protokollversion Amendment 3.0 (vom 09.03.2020) war die Interimsanalyse nach 426 Ereignissen geplant.</p> <p>h. finale Analyse zum Gesamtüberleben nach 571 Ereignissen (ursprünglich gemäß Studienprotokollversion Amendment 1.0 [vom 14.02.2018] vorgesehen nach ca. 474 Ereignissen); Mit der Protokollversion Amendment 3.0 (vom 09.03.2020) war die finale Analyse nach 560 Ereignissen geplant.)</p> <p>i. Analyse nach Studienende; Gemäß Studienplanung war das Studienende vorgesehen, wenn die letzte Patientin / der letzte Patient verstorben / Lost to Follow-up war oder ihre / seine Einwilligung zurückgezogen hat oder die Studie nach Entscheidung des Sponsors beendet wurde.</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand-1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab vs. Docetaxel

Studie	Intervention	Vergleich
RATIONALE 303	Tislelizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen	Docetaxel 75 mg/m ² KOF i. v. alle 3 Wochen
<p>Dosisanpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Dosisanpassung erlaubt; Unterbrechung bis zu 12 Wochen bei Toxizität erlaubt ▪ Dosisreduktion abhängig vom Grad der Toxizität auf 75 % der Initialdosis 		
<p>Vorbehandlung <u>erforderlich:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 1 vorherige platinbasierte Therapie (≤ 2 vorherige systemische Chemotherapien der fortgeschrittenen / metastasierten Erkrankung^a) <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ vorherige Therapie der metastasierten Erkrankung mit Docetaxel ▪ vorherige Therapie mit gegen PD-1, PD-L1 und CTLA-4 gerichteten Immuncheckpoint-Inhibitoren ▪ allogene Stammzell- oder Organtransplantation ▪ größere chirurgische Eingriffe unter Vollnarkose ≤ 28 Tage vor Randomisierung <p>Begleitbehandlung <u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antiemetika und Antidiarrhoika ▪ Erythropoese stimulierende Wirkstoffe und hämatopoetische Wachstumsfaktoren ▪ Bisphosphonate zur Behandlung nicht bösartiger Indikationen ▪ Bisphosphonate und RANK-L-Inhibitoren zur Behandlung von Knochenmetastasen ab Randomisierung in stabiler Dosis ▪ fokale ablative Therapien und palliative Strahlentherapien für andere Nicht-Zielläsionen <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chemotherapie, Immuntherapie (z. B. Interleukine, Interferone, Thymoxin) ≤ 28 Tage vor der Randomisierung (oder ≤ 5 Halbwertszeiten, was immer kürzer war) ▪ Immunsuppressiva oder systemische Kortikosteroide (> 10 mg Prednison-Äquivalent täglich) ≤ 14 Tage vor Randomisierung, außer bei arzneimittelbedingten UE oder zur kurzfristigen (≤ 7 Tage) Prophylaxe ▪ jede weitere antineoplastische Therapie und anderer Prüfpräparate 		
<p>a. Patientinnen und Patienten mit vorheriger adjuvanter / neoadjuvanter Chemotherapien konnten ebenfalls eingeschlossen werden, sofern sie innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis einen Progress erlitten haben und keine zielgerichtete lokale Strahlentherapie erhalten haben (oder im Rahmen der Lokalthherapie einen Progress nach RECIST v1.1).</p> <p>CTLA-4: zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Protein 4; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death-1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RANK-L: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Studiendesign

Bei der Studie RATIONALE 303 handelt es sich um eine abgeschlossene, multizentrische, offene 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 als auch 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 mittels VENTANA PD-L1 (SP263) Assay vorgesehen. Der Studieneinschluss erfolgte jedoch unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus.

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

Die Behandlung mit Tislelizumab im Interventionsarm erfolgte in Zyklen von 3 Wochen weitgehend entsprechend den Vorgaben der Fachinformation [12]. 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 aber auch über den radiologisch bestätigten Krankheitsprogress hinaus fortgesetzt werden, sofern die Patientin / der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes oder der Prüfarztin von der Behandlung profitierte, keine Verschlechterung der Symptome oder inakzeptable Toxizität vorlag. Die Behandlung mit Docetaxel im Vergleichsarm erfolgte ebenfalls in Zyklen von 3 Wochen und entsprach weitgehend den Vorgaben der Fachinformation [13]. Für Docetaxel war gemäß Studienplanung die Behandlung bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität oder bis zum Widerruf der Einverständniserklärung vorgesehen, ohne optionale Fortführung nach Progress. Gemäß Studienprotokoll war ein Wechsel der Patientinnen und Patienten vom Vergleichsarm in den Interventionsarm aufgrund einer Krankheitsprogression nicht vorgesehen.

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

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. Dabei legt der pU zwar keine Angaben dazu vor, auf welche Auswertungsmethode sich die Prozentangabe bezieht (d. h. beispielsweise Tumour Proportion Score [TPS] oder Tumour Area Positivity [TAP]), für die vorliegende Bewertung wird jedoch davon ausgegangen, dass anhand des verwendeten Schwellenwerts von 1% hinreichend sicher Patientinnen und Patienten mit einem negativen PD-L1-Expressionsstatus abgegrenzt werden. Die vom pU ausgewertete Teilpopulation wird daher für die vorliegende Bewertung herangezogen. Für Tislelizumab umfasst diese 214 und für Docetaxel 103 der randomisierten Patientinnen und Patienten.

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

Datenschnitte

Bei der Studie RATIONALE 303 handelt es sich um eine abgeschlossene Studie. Es liegen 3 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt (10.08.2020): Interimsanalyse zum Gesamtüberleben, durchgeführt nach 441 Ereignissen
- 2. Datenschnitt (15.07.2021): finale Analyse zum Gesamtüberleben, durchgeführt nach 571 Ereignissen
- 3. Datenschnitt (18.01.2024): Auswertung zum Studienende

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum 3. Datenschnitt vom 18.01.2024 herangezogen. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab vs. Docetaxel

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
RATIONALE 303	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Lost to Follow-up, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Studienende
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13)	bis zur letzten Dosis der Studienmedikation
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zur letzten Dosis der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)	bis zur letzten Dosis der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen (außer immunvermittelte UEs)	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, je nachdem, was früher eintrat ^a
immunvermittelte UEs	bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
a. Darüber hinaus wurden SUEs, bei denen nach Einschätzung der Prüferin / des Prüfers der Verdacht eines Zusammenhangs mit der Studienmedikation besteht, bis zum Tod, Lost to Follow-up oder Rückzug der Einwilligungserklärung beobachtet, je nachdem, was früher eintrat.	
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

In der Studie RATIONALE 303 wurde lediglich das Gesamtüberleben bis zum Studienende erhoben. Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (für Nebenwirkungen zuzüglich 30 Tage bzw. 90 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Teilpopulation der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab vs. Docetaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Tislelizumab N = 214	Docetaxel N = 103
RATIONALE 303		
Alter [Jahre], MW (SD)	61 (9)	61 (9)
Geschlecht [w / m], %	22 / 78	26 / 74
Abstammung, n (%)		
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	7 (3)	1 (1)
asiatisch	168 (79)	88 (85)
kaukasisch	38 (18)	13 (13)
andere	1 (< 1) ^a	1 (1) ^a
Region, n (%)		
China	167 (78)	88 (85)
Rest der Welt ^b	47 (22)	15 (15)
Raucherstatus, n (%)		
derzeitig	18 (8,4)	6 (5,8)
ehemals	136 (63,6)	60 (58,3)
nie	60 (28,0)	37 (35,9)
ECOG-PS, n (%)		
0	50 (23,4)	19 (18,4)
1	164 (76,6)	84 (81,6)
Histologie, n (%)		
Plattenepithelkarzinom	89 (41,6)	41 (39,8)
Nicht-Plattenepithelkarzinom	125 (58,4)	62 (60,2)
EGFR-Mutationsstatus, n (%)		
Wildtyp	143 (66,8)	75 (72,8)
mutiert	0 (0)	0 (0)
unbekannt	71 (33,2)	28 (27,2)
ALK-Translokation, n (%)		
Wildtyp	108 (50,5)	48 (46,6)
transloziert	0 (0)	0 (0)
unbekannt	106 (49,5)	55 (53,4)
Therapielinie, n (%)		
Zweitlinie	180 (84,1)	88 (85,4)
Drittlinie	34 (15,9)	15 (14,6)

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab vs. Docetaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Tislelizumab N = 214	Docetaxel N = 103
Krankheitsstadium zum Studienbeginn, n (%)		
lokal fortgeschritten	33 (15,4)	8 (8,7)
metastasiert	181 (84,6)	95 (92,2)
Hirnmetastasen, n (%)		
ja	13 (6,1)	9 (8,7)
nein	201 (93,9)	94 (91,3)
Lebermetastasen, n (%)		
ja	27 (12,6)	16 (15,5)
nein	187 (87,4)	87 (84,5)
Zeit seit Diagnose [Jahre], MW (SD)	1,3 (1,2)	1,3 (1,0)
Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung [Monate], MW (SD)	12 (8)	12 (10)
Art der systemischen Vortherapie ^c		
Chemotherapie	214 (100)	103 (100)
Proteinkinase-Inhibitoren	3 (1,4)	3 (2,9)
Immuntherapie	0 (0)	0 (0)
andere	59 (27,6)	22 (21,4)
Therapieabbruch, n (%) ^d	213 (99,5)	98 (95,1)
Studienabbruch, n (%) ^e	214 (100)	103 (100)
<p>a. eigene Berechnungen</p> <p>b. folgende Länder waren umfasst: Brasilien, Bulgarien, Litauen, Mexico, Neuseeland, Polen, Russland, Slowakei, Türkei</p> <p>c. Patientinnen und Patienten können mehr als eine Art Vortherapie erhalten haben.</p> <p>d. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): radiologische Krankheitsprogression (46,3 % vs. 65 %), Verlust des klinischen Nutzens (24,8 % vs. 0 %), UE (10,7 % vs. 12,6 %), Widerruf der Einverständniserklärung (6,1 % vs. 11,7 %). Darüber hinaus haben 1 vs. 5 Patientinnen und Patienten die Therapie nie begonnen.</p> <p>e. Studienabbrüche, die sich aufgrund der Beendigung der Studie durch den Sponsor ergeben, sind von den vorliegenden Angaben umfasst. Insgesamt liegt ein Studienabbruch aus diesem Grund für alle randomisierten Patientinnen und Patienten vor. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Studienabbruch durch den Sponsor (13,6 % vs. 13,6 %), Widerruf der Einverständniserklärung (1,4 % vs. 5,8 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 77,6 % vs. Kontrollarm: 79,6 %).</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p>		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn in den beiden Behandlungsarmen sind weitgehend vergleichbar. Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten etwa 61 Jahre alt, mehrheitlich männlich (ca. 77 %) sowie asiatischer Abstammung (ca. 81 %). Neben Patientinnen und Patienten aus China wurden überwiegend Patientinnen und Patienten aus osteuropäischen Ländern in die Studie eingeschlossen. Patientinnen und Patienten aus Deutschland oder westeuropäischen Ländern wurden dagegen nicht eingeschlossen. Wie in Kapitel I 2 beschrieben, wird für den deutschen Versorgungskontext davon ausgegangen, dass die Gruppe der Patientinnen und Patienten, für die in der Zweitlinie noch eine Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor infrage kommt, eine zunehmend kleinere Rolle spielt.

Der Großteil der Patientinnen und Patienten waren ehemalige Raucher (ca. 62 %). Etwa 59 % der relevanten Teilpopulation hatte eine nicht plattenepitheliale Histologie des NSCLC und beim überwiegenden Teil lag eine metastasierte Erkrankung vor (ca. 87 %). In die Studie wurden mehrheitlich Patientinnen und Patienten in der 2. Therapielinie eingeschlossen (85 %), sowie ein geringer Anteil von Patientinnen und Patienten in der 3. Therapielinie. Patientinnen und Patienten in höheren Therapielinien wurden nicht eingeschlossen.

Patientinnen und Patienten mit bekannter EGFR-Mutation oder ALK-Translokation wurden entsprechend der Einschlusskriterien der Studie ebenfalls nicht eingeschlossen. Bei etwa 2 Drittel der Patientinnen und Patienten lag ein EGFR-Wildtyp vor, bei knapp der Hälfte ein ALK-Wildtyp. Einen unbekanntem Mutations- bzw. Translokationsstatus wiesen entsprechend 1 Drittel bzw. die Hälfte der Patientinnen und Patienten auf.

Gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet sollen Patientinnen und Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC vor der Behandlung mit Tislelizumab bereits zielgerichtete Therapien erhalten haben. Für die Population der Studie RATIONALE 303 wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC nur in sehr geringem Umfang eingeschlossen wurden. Dies ist darin begründet, dass Patientinnen und Patienten mit bekannter EGFR-Mutation oder ALK-Translokation nicht eingeschlossen werden konnten und bei Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie und unbekanntem EGFR-Mutationsstatus vor Studieneinschluss ein Test auf EGFR-Mutationen erforderlich war. Bei Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie wird zudem von einem seltenen Auftreten von EGFR-Mutationen ausgegangen. Gleiches gilt auch für ALK-Translokationen unabhängig von der Histologie sowie für weitere Mutationstypen, für die gemäß G-BA davon ausgegangen wird, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Tislelizumab keine (weitere) molekular stratifizierte Therapie in Betracht kommt. Dies betrifft zielgerichtete Therapien gegen ALK, Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (BRAF), EGFR, Exon-20, humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER-2), Kirsten Rat

Sarcoma Viral Oncogene Homolog Submutation G12C (KRAS G12C), mesenchymale-epitheliale Transition (METex14), Rearranged During Transfection (RET) oder Proto-Onkogen Tyrosin-Protein Kinase (ROS1).

Bei der Studie RATIONALE 303 handelt es sich um eine abgeschlossene Studie, zu der mit dem 3. Datenschnitt eine Auswertung zum Studienende vorliegt. Aus den vom pU vorgelegten Daten zum Patientenfluss geht hervor, dass zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts alle Patientinnen und Patienten, die die Behandlung begonnen hatten, diese entweder abgeschlossen oder abgebrochen hatten. Häufigen Gründe für den Therapieabbruch waren dabei eine radiologische Krankheitsprogression (46,3 % vs. 65 %), der Verlust des klinischen Nutzens (24,8 % vs. 0 %), UEs (10,7 % vs. 12,6 %) oder der Widerruf der Einverständniserklärung (6,1 % vs. 11,7 %), wobei sich zum Teil deutliche Unterschiede in den Abbruchgründen zwischen den Studienarmen zeigen.

Da die Studie abgeschlossen ist, liegt ein Studienabbruch bei allen Patientinnen und Patienten vor. Bei 13,6 % der Patientinnen und Patienten je Studienarm ist der Abbruch allerdings dadurch bedingt, dass die Studie durch den Sponsor beendet wurde, nachdem keine Patientin bzw. kein Patient mehr die Studienmedikation erhielt. Zusätzlich sind von den Angaben zum Studienabbruch auch Patientinnen und Patienten umfasst, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 77,6 % vs. Kontrollarm: 79,6 %). Darüber hinaus war der häufigste Grund für den Studienabbruch bei einem geringen Anteil der Patientinnen und Patienten der Widerruf der Einverständniserklärung (1,4 % vs. 5,8 %).

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mediane und mittlere Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane und mittlere Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab vs. Docetaxel

Studie	Tislelizumab N = 214	Docetaxel N = 103
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie / Endpunkt		
RATIONALE 303		
Behandlungsdauer [Wochen]		
Median [Q1; Q3]	17,7 [9,0; 42,9]	9,3 [6,1; 18,3]
Mittelwert (SD)	42,0 (58,0)	21,2 (33,9)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^a		
Median [Q1; Q3]	45,9 [44,4; 46,5]	40,9 [39,0; 49,6]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-LC13)		
Median [Q1; Q3]	3,7 [1,9; 9,9]	2,1 [0,8; 4,2]
Mittelwert (SD)	9,5 (13,4)	4,5 (7,9)
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)		
Median [Q1; Q3]	2,3 [0,03; 7,7]	1,4 [0,03; 3,3]
Mittelwert (SD)	7,3 (11,8)	3,3 (6,8)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Median [Q1; Q3]	3,7 [1,9; 9,9]	2,1 [0,8; 4,2]
Mittelwert (SD)	9,5 (13,4)	4,5 (7,9)
Nebenwirkungen		
UE, SUEs, schwere UEs		
Median [Q1; Q3]	4,2 [2,3; 10,2]	2,4 [1,7; 4,5]
Mittelwert (SD)	9,9 (13,3)	5,1 (7,8)
immunvermittelte UEs		
Median [Q1; Q3]	6,4 [4,3; 12,2]	4,4 [3,6; 6,5]
Mittelwert (SD)	11,5 (13,1)	6,9 (7,8)
a. Berechnung über inverse Kaplan-Meier-Methode: verstorbene Patientinnen und Patienten werden zum Zeitpunkt des Todes zensiert, nicht verstorbene Patientinnen und Patienten werden zum Zeitpunkt des Beobachtungsendes als Ereignis gewertet.		
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

Die mediane Behandlungsdauer war im Interventionsarm deutlich länger als im Vergleichsarm (17,7 Wochen für Tislelizumab vs. 9,3 Wochen für Docetaxel). Auch die mittlere Behandlungsdauer war im Interventionsarm gegenüber dem Vergleichsarm deutlich länger, wobei in beiden Behandlungsarmen zusätzlich große Unterschiede zwischen der medianen und der

mittleren Behandlungsdauer vorliegen. Dies ist im Wesentlichen darauf zurückzuführen, dass einige Patientinnen und Patienten mit langer Behandlungsdauer in die Berechnung der Mittelwerte einfließen.

Während die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben zwischen beiden Behandlungsarmen mit 46 Monaten für Tislelizumab und 41 Monaten für Docetaxel ähnlich ist, waren die Beobachtungsdauern der weiteren Endpunkte an das Behandlungsende gekoppelt und sind dadurch insgesamt verglichen mit der Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtüberleben, sehr deutlich verkürzt (für die meisten Endpunkte etwa 4 Monate im Interventionsarm bzw. 2 Monate im Vergleichsarm). Zudem zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen mit kürzeren Beobachtungsdauern im Vergleichsarm. Dies ergibt sich daraus, dass Endpunkte zu Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität und der Gesundheitszustand bis zum Behandlungsende (oder Therapieabbruch) erfasst wurden und die Beobachtung für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen an das Behandlungsende (zuzüglich 30 bzw. 90 Tage) gekoppelt war (siehe Tabelle 8). Es lassen sich für diese Endpunkte daher nur Aussagen zu der Zeit unter der Therapie bzw. bis zu 30 bzw. 90 Tage nach Ende der Behandlung treffen. Wie zuvor beschrieben ist dieser Zeitraum mit wenigen Monaten in der vorliegenden Datensituation gegenüber mehreren Jahren Beobachtung für das Gesamtüberleben sehr stark verkürzt.

Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien^a (≥ 3 % der Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab vs. Docetaxel

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie, n (%)	
	Tislelizumab N = 214	Docetaxel N = 103
RATIONALE 303		
Gesamt	127 (59,3)	66 (64,1)
Radiotherapie	12 (5,6)	7 (6,8)
systemische Therapie	121 (56,5)	62 (60,2)
Chemotherapie	85 (39,7)	30 (29,1)
Docetaxel	45 (21,0)	2 (1,9)
Carboplatin	19 (8,9)	2 (1,9)
Paclitaxel	13 (6,1)	1 (1,0)
Pemetrexed	12 (5,6)	5 (4,9)
Gemcitabin	11 (5,1)	6 (5,8)
Paclitaxel Albumin	11 (5,1)	2 (1,9)
Cisplatin	6 (2,8)	5 (4,9)
Gimeracil; Oteracil Kalium; Tegafur	4 (1,9)	5 (4,9)
Gemcitabin Hydrochlorid	1 (0,5)	6 (5,8)
Proteinkinase-Inhibitoren	61 (28,5)	37 (35,9)
Catequentinib Hydrochlorid	30 (14,0)	14 (13,6)
Catequentinib	9 (4,2)	15 (14,6)
Andere	26 (12,1)	11 (10,7)
Bevacizumab	19 (8,9)	7 (6,8)
Immuntherapien	14 (6,5)	20 (19,4)
Tislelizumab	7 (3,3)	1 (1,0)
Pembrolizumab	3 (1,4)	5 (4,9)
Sintilimab	2 (0,9)	5 (4,9)
a. Patientinnen und Patienten können mehr als eine Art der Folgetherapie erhalten haben. n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Studie RATIONALE 303 bestanden keine Einschränkungen bezüglich antineoplastischer Folgetherapien.

In der relevanten Teilpopulation erhielten 127 (59 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 66 (64 %) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mindestens 1 antineoplastische Folgetherapie. Unter der Annahme, dass Patientinnen und Patienten mit einem Progress der Erkrankung (Tislelizumab: n = 165, Docetaxel: n = 69) jeweils mindestens 1 Folgetherapie verabreicht wurde, hätte ein Anteil von 77 % der Patientinnen und Patienten

mit Progress im Interventionsarm bzw. 96 % der Patientinnen und Patienten mit Progress im Vergleichsarm eine Folgetherapie erhalten. Allerdings liegen keine getrennten Angaben nach Therapielinie der Folgetherapie vor. Beim überwiegenden Anteil der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie wurden in beiden Studienarmen systemische Chemotherapien (39,7 % vs. 29,1 %) verabreicht. Dabei wurde insbesondere im Interventionsarm Docetaxel verabreicht (21 %). Darüber hinaus erhielten 28,5 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 35,9 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Proteinkinase-Inhibitoren als Folgetherapie.

Den zum Zeitpunkt der Bewertung vorliegenden Leitlinienempfehlungen [2,14,15] 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 – im Gegensatz zu den weiteren in der Studie erhobenen Endpunkten - 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 (siehe Abschnitt I 4.2).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab vs. Docetaxel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
RATIONALE 303	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie RATIONALE 303 als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU lassen sich die Ergebnisse der Studie RATIONALE 303 in Hinblick auf die Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression < 1 % und auf die mit der Fachinformation konforme Anwendung von Tislelizumab in der Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Im Rahmen seiner Diskussion zur Übertragbarkeit stellt der pU Angaben aus der Studie zum Alter der Patientinnen und Patienten, zur Geschlechterverteilung sowie zum Risikofaktor Tabakrauchen Angaben aus der Versorgung in Deutschland gegenüber.

Zur Abstammung der Patientinnen und Patienten (78,5 % und 85,4 % asiatisch, 17,8 % und 12,6 % kaukasisch) beschreibt der pU, dass es sich um eine globale Studie handle und weltweit etwa die Hälfte aller Lungenkarzinomfälle in Asien zu verzeichnen sei. Daher sei ein entsprechend großer Anteil asiatischer Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer zu erwarten. Darüber hinaus seien in klinischen Studien für asiatische und kaukasische Patientinnen und Patienten mit NSCLC vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich der Ansprechraten und der Verlängerung des Gesamtüberlebens bei der Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren gezeigt worden. Zudem sei keine für die asiatische Bevölkerung spezifische genetische Prädisposition für das gehäufte Vorkommen des NSCLC bekannt. Vielmehr trügen äußere Einflüsse, wie z. B. das Tabakrauchen, maßgeblich zur Entstehung des

NSCLC bei, weshalb trotz des großen Anteils asiatischer Studienteilnehmer eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie RATIONALE 303 auf die deutsche Bevölkerung möglich sei. Zudem argumentiert der pU, dass sich keine klare Modifikation des Behandlungseffekts basierend auf der geografischen Region und der Abstammung zeige.

Abschließend verweist der pU auf Daten aus deutschen Tumorregistern anhand derer nach Angabe des pU gezeigt werden konnte, dass das mediane Gesamtüberleben im Versorgungsalltag bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom nicht kürzer als in RCTs sei.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe auch Kapitel I 2 und Abschnitt I 3.2.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik, erhoben anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30) und EORTC Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13 (QLQ-LC13)
 - Gesundheitszustand, erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben anhand des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 D) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab vs. Docetaxel

Studie	Endpunkte								
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte UEs	Weitere spezifische UEs ^b
RATIONALE 303	ja	nein ^c	nein ^c	nein ^c	ja	ja	ja	nein ^c	ja
<p>a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs); Asthenie (PT, UEs); Schlaflosigkeit (PT, UEs); Alopezie (PT, UEs); Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs); Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs); Neutropenie (PT, schwere UEs); Leukopenie (PT, schwere UEs), Febrile Neutropenie (PT, schwere UEs); Untersuchungen (SOC, schwere UEs); Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs); Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs); Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs); Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs).</p> <p>c. keine geeigneten Daten; zur Begründung siehe nachfolgenden Textabschnitt</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>									

Anmerkungen zu Endpunkten

Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten

Der pU legt in Modul 4 D für die patientenberichteten Endpunkte Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13), Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC-QLQ C30) sowohl Responderanalysen als auch stetige Auswertungen mittels gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) zur Veränderung gegenüber dem Studienbeginn vor. Die Responderanalysen zieht er dabei als Hauptanalyse für seine Bewertung heran, während er die stetigen Auswertungen supportiv darstellt. Sowohl die Responderanalysen als auch die stetigen Auswertungen sind für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet. Dies wird nachfolgend erläutert.

Als Responderanalysen legt der pU in Modul 4 D des Dossiers Auswertungen zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für die EQ-5D VAS bzw. um ≥ 10 Punkte für den EORTC QLQ-C30 bzw. den EORTC QLQ-LC13 vor. Die bestätigte Verschlechterung war dabei definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Überschreiten des jeweiligen Schwellenwertes und einer Bestätigung dieser Überschreitung bei der nächsten Visite, d. h die vom pU vorgelegten Analysen stellen Auswertungen zur Zeit bis zur einmalig bestätigten Verschlechterung dar. Grundsätzlich ist diese Operationalisierung patientenrelevant. Jedoch sind die Auswertungen zur einmalig bestätigten Verschlechterung in der vorliegenden Datensituation nicht sinnvoll interpretierbar.

Für die patientenberichteten Endpunkte war die Beobachtungsdauer in der Studie RATIONALE 303 an die Behandlungsdauer geknüpft und dadurch zum einen gegenüber dem Gesamtüberleben systematisch und sehr deutlich verkürzt und zum anderen zwischen den Behandlungsarmen deutlich unterschiedlich (siehe Tabelle 8 und Tabelle 10). Im Interventionsarm wurde dabei etwa doppelt so lang beobachtet wie im Vergleichsarm (etwa 4 Monate vs. 2 Monate). In dieser Situation wird davon ausgegangen, dass eine einmalig bestätigte Verschlechterung aufgrund der geringeren Beobachtungsdauer im Vergleichsarm potenziell mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit erfassbar ist als im Interventionsarm. Deswegen sind für die Nutzenbewertung in der vorliegenden Datensituation Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung erforderlich. Dies beschreibt auch der G-BA in den zur Verfügung gestellten „Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung“ [16].

Darüber hinaus sind auch die vom pU supportiv vorgelegten stetigen Auswertungen für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Dies ist darin begründet, dass in der Studie RATIONALE 303 die Rückläufe der Fragebogen im Vergleichsarm bereits nach wenigen Beobachtungzeitpunkten stark sowie zwischen den Studienarmen stark differenziell abfielen. So standen bezogen auf die zu diesem Zeitpunkt noch lebenden Patientinnen und Patienten in der Studie nach 12 Wochen (in der 3. Folgeerhebung nach Studienbeginn) im Interventionsarm noch etwa 69 % unter Beobachtung, während im Vergleichsarm nur noch etwa 51 % beobachtet wurden. Zu Woche 15 sanken diese Werte weiter auf etwa 64 % vs. 41 % bis Woche 24 auf etwa 51 % vs. 23 %. Die MMRM-Analyse beziehen sich auf den Vergleich beider Studienarme über den gesamten Studienzeitraum von etwa 5 Jahren. Damit liegen insgesamt in hohem Umfang fehlende Werte in den Auswertungen vor ($> 50\%$), zusätzlich mit großen Unterschieden zwischen den Studienarmen. Vor diesem Hintergrund sind auch die vom pU vorgelegten stetigen Auswertungen mittels MMRM nicht mehr sinnvoll interpretierbar.

Insgesamt liegen damit für die vorliegende Nutzenbewertung keine geeigneten Daten für die patientenberichteten Endpunkte Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC

QLQ-LC13), Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC-QLQ C30) vor.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegt neben den zuvor beschriebenen Kritikpunkten zu den Responderanalysen und stetigen Auswertungen eine weitere Unsicherheit vor. Die Rückläufe für die VAS liegen bereits zu Studienbeginn lediglich bei 77 % im Interventionsarm und 67 % im Vergleichsarm und zur 1. Folgerhebung bei < 70 % über beide Studienarme. Insgesamt gehen 34 % der Patientinnen und Patienten nicht in die Auswertungen zu diesem Endpunkt ein. Dies ist vermutlich zumindest teilweise darauf zurückzuführen, dass die Erhebung des EQ-5D erst mit Protokoll Amendment 1 vom 14.02.2018 in die Studie aufgenommen wurde und aus diesem Grund bei einigen Patientinnen und Patienten, die vor Einführung des Fragebogens eingeschlossen wurden, keine Erhebung erfolgte. Es liegen jedoch keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten vor Protokoll Amendment 1 in die Studie eingeschlossen wurden. Daher bleibt unklar, welcher Anteil der insgesamt fehlenden Werte von 34 % der Patientinnen und Patienten sich aufgrund der späteren Einführung ergibt und damit als zufällig fehlend anzusehen ist.

Anmerkungen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen

Der pU beschreibt in Modul 4 D des Dossiers, dass die Progression der Grunderkrankung einschließlich eines tödlichen Verlaufs nicht als UE berichtet werden sollte. Anstelle dessen sollten jedoch Symptome, Anzeichen oder klinische Folgeerscheinungen, die aus der Krankheitsprogression resultierten, als UE berichtet werden. Der pU macht keine weiteren Angaben hierzu. Die verfügbaren Informationen zu den dokumentierten UEs (auf Systemorganklassen [SOC] und Preferred-Terms[PT]-Ebene, siehe I Anhang C) liefern keine Hinweise darauf, dass UEs, die dem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen sind, in relevantem Umfang enthalten sind. Entsprechend können jeweils die Gesamtraten der UEs, SUEs und schweren UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Darüber hinaus besteht für den Endpunkt SUEs eine Unsicherheit dazu, welche Beobachtungsdauer in den vom pU vorgelegten Auswertungen berücksichtigt wurde. Gemäß Studienplanung war die Beobachtung von UEs bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, je nachdem, was früher eintrat, vorgesehen. SUEs, bei denen nach Einschätzung der Prüferin / des Prüfers der Verdacht eines Zusammenhangs mit der Studienmedikation besteht, wurden darüber hinaus jedoch bis zum Tod, Lost to Follow-up oder Rückzug der Einwilligungserklärung beobachtet, je nachdem, was früher eintrat. Gemäß Angaben im statistischem Analyseplan sind solche Ereignisse, wenn sie bis Tag 90 nach der letzten Dosis der Studienmedikation aufgetreten sind, von der Definition der sogenannten „treatment-emergent adverse Events“ umfasst, und entsprechend auch von den in Modul 5 des Dossiers vorliegenden

Auswertungen. Der pU legt keine Angaben dazu vor, ob diese Ereignisse auch in den von ihm vorgelegten Analysen der SUEs in Modul 4 D berücksichtigt werden. In der vorliegenden Datensituation wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass dies Ereignisse in relevantem Umfang betrifft (siehe Abbildung 3 in I Anhang B). Die beschriebene Unsicherheit bleibt daher ohne Konsequenz für die vorliegende Bewertung.

Auswertungen zu immunvermittelten UEs

Der pU legt in Modul 4 D des Dossiers Analysen zu immunvermittelten UEs vor, die im Rahmen der Studie als UEs von besonderem Interesse erhoben wurden. Dabei legt der pU separate Auswertungen zu verschiedenen Schweregraden vor (UEs, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3], nicht schwere UEs [CTCAE-Grad < 3] und schwerwiegende immunvermittelten UEs).

Grundsätzlich war die Erhebung von immunvermittelten UEs in der Studie RATIONALE 303 gemäß Studienplanung als UE von besonderem Interesse zwar prädefiniert und erfolgte auf Basis einer Sammlung von Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) PTs, die nach Angaben in den Studienunterlagen auf Basis einer Recherche zu bekannten immunvermittelten UEs anderer PD-1/PD-L1-Inhibitoren sowie einer Literaturrecherche zusammengestellt wurde. Die PT-Sammlung des pU wird zwar als angemessen eingeschätzt, jedoch wurden nicht alle Ereignisse der aufgeführten PTs als immunvermittelte UEs gewertet, sondern nur eine Auswahl dieser PTs bei Erfüllen bestimmter Bedingungen. Zunächst war gemäß Studienprotokoll vorgesehen, dass der Prüfarzt oder die Prüfarztin alternative Ursachen für das potenziell immunvermittelte Ereignis ausschließt. Sofern alternative Ursachen ausgeschlossen werden konnten, wurden zudem nur Ereignisse als potenziell immunvermittelt erfasst, die mit einer bestimmten Therapie (z. B. mit Kortikosteroiden) behandelt wurden. Gemäß diesen Schritten als potenziell immunvermittelt gewertete PTs wurden anschließend einem sogenannten „Medical Review“ unterzogen, in dem von 2 Personen unabhängig voneinander eine Einschätzung vorgenommen wurde, ob alternative Ursachen ausgeschlossen werden können (bei Dissens wurde ein dritter Reviewer hinzugezogen). Ausschließlich Ereignisse, die nach diesem Schritt als immunvermittelt eingeschätzt wurden, wurden in den vom pU vorgelegten Auswertungen berücksichtigt. Diese Operationalisierung ist nicht geeignet die immunvermittelten UEs vollumfänglich abzubilden. Hierzu wären Auswertungen auf Basis der PT-Sammlung erforderlich, bei denen nicht ausschließlich eine Auswahl der PTs eingeschlossen wird, die bestimmten Bedingungen erfüllen, sondern alle PTs unabhängig von der Einschätzung eines Zusammenhangs durch den Prüfarzt oder die Prüfarztin bzw. weiterer Reviewer oder einer Behandlungsbedürftigkeit. Solche Auswertungen liegen im Dossier jedoch nicht vor. Daher liegen für die vorliegende Nutzenbewertung zu immunvermittelten UEs, schweren immunvermittelten UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie schwerwiegenden immunvermittelten UEs keine geeigneten Daten vor.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab vs. Docetaxel

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13)	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte UEs	Weitere spezifische UEs ^b
RATIONALE 303	N	H ^c	- ^d	- ^d	- ^d	H ^e	H ^e	H ^f	- ^d	H ^{e, g}

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs); Asthenie (PT, UEs); Schlaflosigkeit (PT, UEs); Alopezie (PT, UEs); Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs); Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs); Neutropenie (PT, schwere UEs); Leukopenie (PT, schwere UEs), Febrile Neutropenie (PT, schwere UEs); Untersuchungen (SOC, schwere UEs); Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs); Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UEs); Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs); Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs).
c. aufgrund von Unsicherheiten beim Einsatz von adäquaten Folgetherapien
d. keine geeigneten Daten; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung
e. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langer Nachbeobachtung
f. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch
g. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung bei nicht schweren bzw. nicht schwerwiegenden UEs

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial aus den Mängeln bei den eingesetzten Folgetherapien (siehe Abschnitt I 3.2). Für die Endpunkte Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und immunvermittelte UEs liegen keine geeigneten Daten

vor (zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1). Daher entfällt die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für die zugehörigen Ergebnisse.

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. Wie in Abschnitt I 3.2 beschrieben ist der Abbruch der Beobachtung für diese Endpunkte an das Ende der Behandlung mit der Studienmedikation gekoppelt. Die Beobachtungszeit wird somit durch den Therapieabbruch gesteuert, welcher maßgeblich durch die radiologische Krankheitsprogression bedingt ist. Dies führt bei diesen Endpunkten zusätzlich zu deutlichen Unterschieden in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsgruppen (4,2 Monate vs. 2,4 Monate). Für die Ergebnisse der nicht schwerwiegenden / nicht schweren UEs ist das Verzerrungspotenzial darüber hinaus aufgrund einer fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung erhöht.

Für die Ergebnisse der spezifischen UEs Alopezie (UEs), 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 (siehe Abbildung 9, Abbildung 11 und Abbildung 15 in I Anhang B), von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch als hoch bewertet.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Tislelizumab mit Docetaxel bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinhaltiger Therapie zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang B und die Tabellen zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs in I Anhang C dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab vs. Docetaxel (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Tislelizumab		Docetaxel		Tislelizumab vs. Docetaxel
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
RATIONALE 303					
Mortalität					
Gesamtüberleben	214	15,4 [13,2; 18,2] 166 (77,6)	103	11,7 [8,8; 14,9] 82 (79,6)	0,79 [0,61; 1,03]; 0,084
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13)	keine geeigneten Daten ^b				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten ^b				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC-QLQ C30	keine geeigneten Daten ^b				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	213	0,5 [0,4; 0,7] 209 (98,1)	98	0,2 [0,1; 0,3] 95 (96,9)	–
SUEs	213	22,4 [16,6; 48,2] 72 (33,8)	98	n. e. 26 (26,5)	0,87 [0,55; 1,37]; 0,549
schwere UEs ^c	213	16,4 [10,7; 21,7] 91 (42,7)	98	0,3 [0,3; 1,0] 71 (72,4)	0,25 [0,18; 0,35]; < 0,001
Abbruch wegen UEs	213	n. e. 23 (10,8)	98	n. e. 13 (13,3)	0,59 [0,29; 1,19]; 0,134
Immunvermittelte UEs	keine geeigneten Daten ^b				
Weitere spezifische UEs					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)	213	14,5 [7,4; 20,4] 86 (40,4)	98	2,1 [1,0; 10,6] 53 (54,1)	0,46 [0,32; 0,66]; < 0,001
Asthenie (PT, UE)	213	n. e. 33 (15,5)	98	n. e. 22 (22,4)	0,5 [0,28; 0,87]; 0,012
Schlaflosigkeit (PT, UE)	213	n. e. 12 (5,6)	98	n. e. 11 (11,2)	0,36 [0,15; 0,83]; 0,013
Alopezie (PT, UE)	213	n. e. 2 (0,9)	98	1,6 [0,7; 5,1] 52 (53,1)	0,01 [0,003; 0,05]; < 0,001

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab vs. Docetaxel (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Tislelizumab		Docetaxel		Tislelizumab vs. Docetaxel
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUE)	213	n. e. [48,2; n. b.] 30 (14,1)	98	n. e. 4 (4,1)	2,87 [1,00; 8,21]; 0,040
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schweres UE ^c)	213	n. e. 14 (6,6)	98	4,6 [1,6; n. b.] 45 (45,9)	0,09 [0,05; 0,17]; < 0,001
darin enthalten:					
Neutropenie (PT, schweres UE ^c)	213	n. e. 2 (0,9)	98	n. e. [7,2; n. b.] 26 (26,5)	0,03 [0,01; 0,12]; < 0,001
Leukopenie (PT, schweres UE ^c)	213	n. e. 1 (0,5)	98	n. e. 17 (17,3)	RR: 0,03 [0,004; 0,20]; < 0,001
febrile Neutropenie (PT, schweres UE ^c)	213	n. e. 0 (0)	98	n. e. 16 (16,3)	RR: 0,01 [0,001; 0,23]; < 0,001
Untersuchungen (SOC, schweres UE ^c)	213	n. e. 15 (7,0)	98	n. e. [5,4; n. b.] 36 (36,7)	0,13 [0,07; 0,24]; < 0,001
darin enthalten:					
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, schweres UE ^c)	213	n. e. 2 (0,9)	98	n. e. 28 (28,6)	0,01 [0,002; 0,10]; < 0,001
Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schweres UE ^c)	213	n. e. 1 (0,5)	98	n. e. 25 (25,5)	0,02 [0,002; 0,11]; < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schweres UE ^c)	213	n. e. [48,5; n. b.] 19 (8,9)	98	n. e. 16 (16,3)	0,37 [0,19; 0,74]; 0,004
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (SOC, schweres UE ^c)	213	n. e. 14 (6,6)	98	n. e. 13 (13,3)	0,45 [0,21; 0,96]; 0,034
a. Cox-Proportional-Hazards-Modell und Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Histologie (Plattenepithelkarzinom vs. Nicht-Plattenepithelkarzinom), und Therapielinie (Zweite vs. dritte Therapielinie)					
b. zur Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1					
c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3					

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab vs. Docetaxel (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Tislelizumab		Docetaxel		Tislelizumab vs. Docetaxel
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

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.

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 EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). 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 (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). 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 SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es 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 ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel.

Immunvermittelte UEs

Für den Endpunkt immunvermittelte UEs liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). 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 SOC's enthaltenen 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.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 / ≥ 65)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Hirnmetastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein)

Subgruppenanalysen für diese Merkmale waren gemäß Studienplanung für das Gesamtüberleben präspezifiziert.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

Darüber hinaus wurde zu den vorangegangenen Therapien im Rahmen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA darauf hingewiesen, dass Subgruppenanalysen nach der Anzahl der vorangegangenen Therapien dargelegt werden sollen, um einen potentiellen Effekt bei Patientinnen und Patienten mit einer unterschiedlichen Anzahl zu untersuchen. Für die Studie RATIONALE 303 lagen hierzu Subgruppenanalysen zu Patientinnen und Patienten vor, die sich während der Studie in der 2. bzw. in der 3. Therapielinie befanden. Für dieses Merkmal ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik ebenfalls keine Effektmodifikationen.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [17].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tislelizumab vs. Docetaxel (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Tislelizumab vs. Docetaxel Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	15,4 vs. 11,7 Monate HR: 0,79 [0,61; 1,03]; p = 0,084	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC-QLQ C30, EORTC-QLQ LC13)	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC-QLQ C30	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tislelizumab vs. Docetaxel (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Tislelizumab vs. Docetaxel Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUEs	22,4 vs. n. e. Monate HR: 0,87 [0,55; 1,37]; p = 0,549	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	16,4 vs. 0,3 Monate HR: 0,25 [0,18; 0,35]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 0,59 [0,29; 1,19]; p = 0,134	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte UEs	keine geeigneten Daten ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs)	14,5 vs. 2,1 Monate HR: 0,46 [0,32; 0,66]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Asthenie (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,50 [0,28; 0,87]; p = 0,012 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Schlaflosigkeit (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,36 [0,15; 0,83]; p = 0,013 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Alopezie (UEs)	n. e. vs. 1,6 Monate HR: 0,01 [0,003; 0,05]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tislelizumab vs. Docetaxel (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Tislelizumab vs. Docetaxel Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,87 [1,00; 8,21]; HR: 0,34 [0,12; 1,00] ^d ; p = 0,040 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden ^e , Ausmaß: gering ^f
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) darin enthalten: Neutropenie (schwere UEs) Leukopenie (schwere UEs) febrile Neutropenie (schwere UEs)	n. e. vs. 4,6 Monate HR: 0,09 [0,05; 0,17]; p = < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis n. e. vs. n. e. HR: 0,03 [0,01; 0,12]; p < 0,001 n. e. vs. n. e. RR: 0,03 [0,004; 0,20]; p < 0,001 n. e. vs. n. e. RR: 0,01 [0,001; 0,23]; p < 0,001	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Untersuchungen (schwere UEs) darin enthalten: Neutrophilenzahl erniedrigt (schwere UEs) Leukozytenzahl erniedrigt (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,13 [0,07; 0,24]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis n. e. vs. n. e. HR: 0,01 [0,002; 0,10]; p < 0,001 n. e. vs. n. e. HR: 0,02 [0,002; 0,11]; p < 0,001	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tislelizumab vs. Docetaxel (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Tislelizumab vs. Docetaxel Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,37 [0,19; 0,74]; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,45 [0,21; 0,96]; p = 0,034 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>e. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist das Ergebnis des statistischen Tests maßgeblich.</p> <p>f. Diskrepanz zwischen KI und p-Wert aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; Das Ausmaß wird als gering eingestuft.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analog-Skala</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tislelizumab im Vergleich mit Docetaxel

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
–	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich <ul style="list-style-type: none"> ▫ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs, darin enthalten: Neutropenie [schwere UEs], Leukopenie [schwere UEs], Febrile Neutropenie [schwere UEs]): Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Untersuchungen (schwere UEs, darin enthalten: Neutrophilenzahl erniedrigt [schwere UEs], Leukozytenzahl erniedrigt [schwere UEs]): Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering 	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
Nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Asthenie (UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Schlaflosigkeit (UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Alopezie (UEs): Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	–
Für Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie immunvermittelte UEs liegen keine geeigneten Daten vor.	
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

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 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Tislelizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	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^b</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren) oder ▪ Pemetrexed (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) oder ▪ Nivolumab oder ▪ Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren [TPS ≥ 1 %]) oder ▪ Atezolizumab oder ▪ Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren^c: Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen^d ▪ Patientinnen und Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren^e: Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils 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. c. PD-L1-Expression < 1 % 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. 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>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression $< 1\%$ einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen beansprucht. Für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$ stimmt die oben beschriebene Einschätzung mit der des pU überein.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. 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. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms - Living Guideline [online]. 2024 [Zugriff: 05.03.2025]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-007OL>.
3. BeiGene. A Phase III, open-label, multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of BGB-A317 (Anti-PD1 Antibody) compared with docetaxel in patients with non-small cell lung cancer who have progressed on a prior platinum-containing regimen; study BGB-A317-303; Final Abbreviated Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2024.
4. BeiGene. A Phase III, open-label, multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of BGB-A317 (Anti-PD1 Antibody) compared with docetaxel in patients with non-small cell lung cancer who have progressed on a prior platinum-containing regimen; study BGB-A317-303; Clinical Study Report Addendum [unveröffentlicht]. 2022.
5. BeiGene. A Phase III, open-label, multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of BGB-A317 (Anti-PD1 Antibody) compared with docetaxel in patients with non-small cell lung cancer who have progressed on a prior platinum-containing regimen; study BGB-A317-303; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.
6. BeiGene. A Phase III, open-label, multicenter, randomized study to investigate the efficacy and safety of BGB-A317 (Anti-PD1 Antibody) compared with docetaxel in patients with non-small cell lung cancer who have progressed on a prior platinum-containing regimen; study BGB-A317-303; Clinical Study Report - Erratum [unveröffentlicht]. 2022.
7. Beigene. A Phase 3, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of BGB-A317 (Anti-PD1 Antibody) Compared With Docetaxel in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Progressed on a Prior Platinum-Containing Regimen; study BGB-A317-303; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2020.
8. BeiGene. Comparison of Efficacy and Safety of Anti-PD-1 Antibody BGB-A317 Versus Docetaxel as Treatment in the Second- or Third-line Setting in Participants With NSCLC [online]. 2024 [Zugriff: 27.01.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03358875>.

9. BeiGene. RATIONALE 303 - A Phase 3, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of BGB-A317 (Anti-PD1 Antibody) Compared with Docetaxel in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Progressed on a Prior Platinum-Containing Regimen [online]. [Zugriff: 27.01.2025]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-000245-39/results>.
10. Zhou C, Huang D, Fan Y et al. Tislelizumab Versus Docetaxel in Patients With Previously Treated Advanced NSCLC (RATIONALE-303): A Phase 3, Open-Label, Randomized Controlled Trial. J Thorac Oncol 2023; 18(1): 93-105. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.09.217>.
11. Huang D, Zhou C, Barnes G et al. The effects of tislelizumab treatment on the health-related quality of life of patients with advanced non-small cell lung cancer. Cancer Med 2023; 12(16): 17403-17412. <https://doi.org/10.1002/cam4.6361>.
12. BeiGene. Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 11.2024 [Zugriff: 03.01.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
13. Sanofi. TAXOTERE 20 mg/1 ml, TAXOTERE 80 mg/4 ml, TAXOTERE 160 mg/8 ml [online]. 11.2023 [Zugriff: 05.03.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. Griesinger F, Absenger G, Bleckmann A et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) [online]. 2025 [Zugriff: 17.03.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>.
15. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2023; 34(4): 358-376. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.013>.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. FAQ zum Verfahren der Nutzenbewertung; Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung; Was muss bei der Dossiererstellung für die Auswertung von Responderanalysen als Ereigniszeitanalyse beachtet werden? [online]. [Zugriff: 04.03.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#was-muss-bei-der-dossiererstellung-fur-die-auswertung-von-responderanalysen-als-ereigniszeitanalyse-beachtet-werden>.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

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 Kaplan-Meier-Kurven

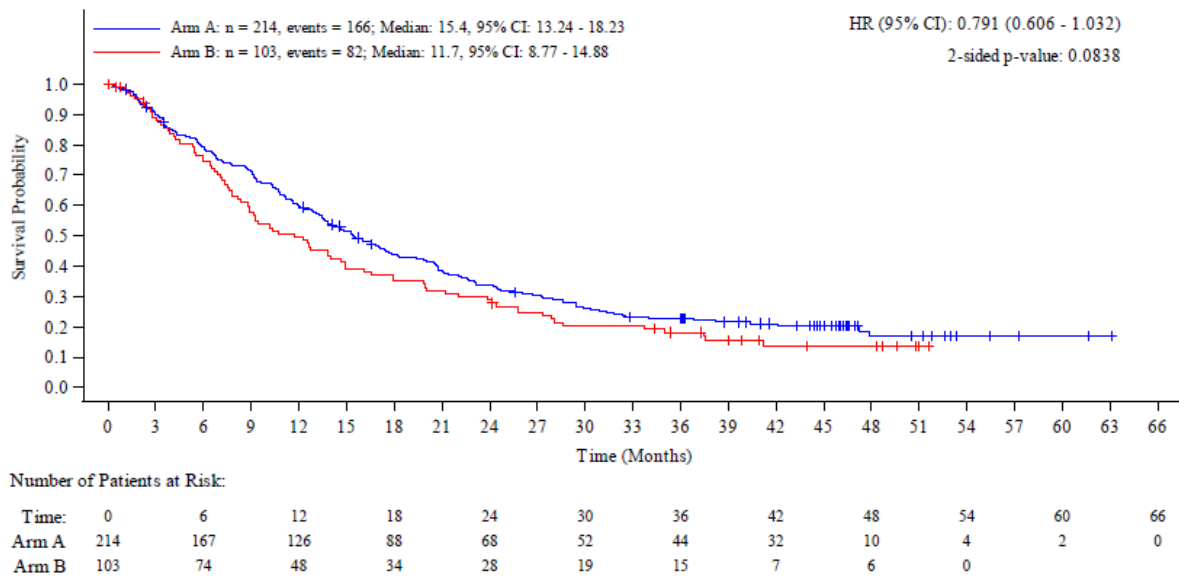


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie RATIONALE 303, 3. Datenschnitt (18.01.2024)

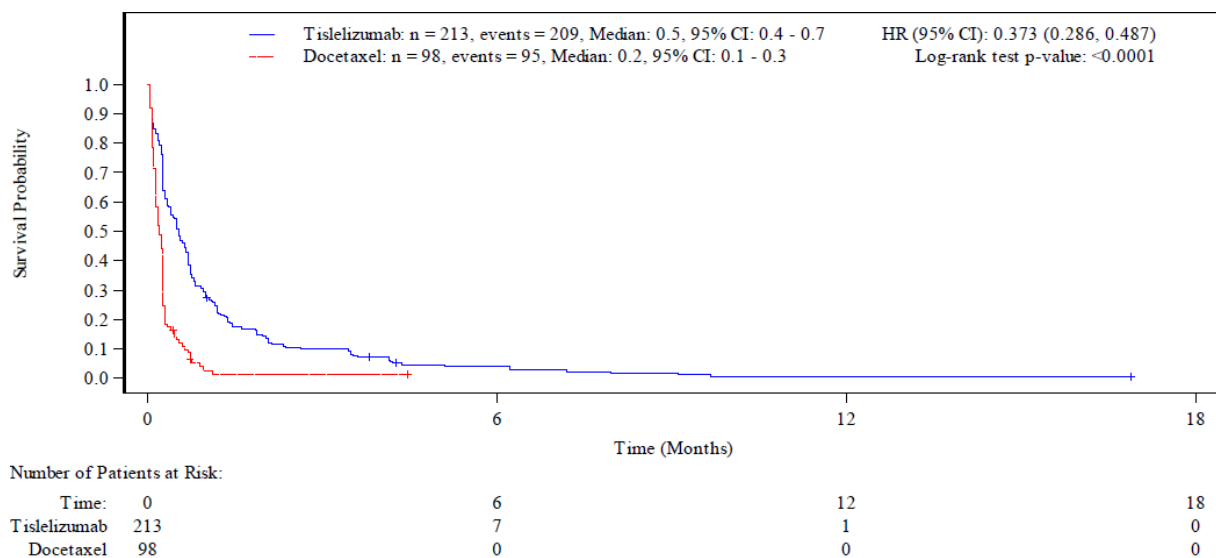
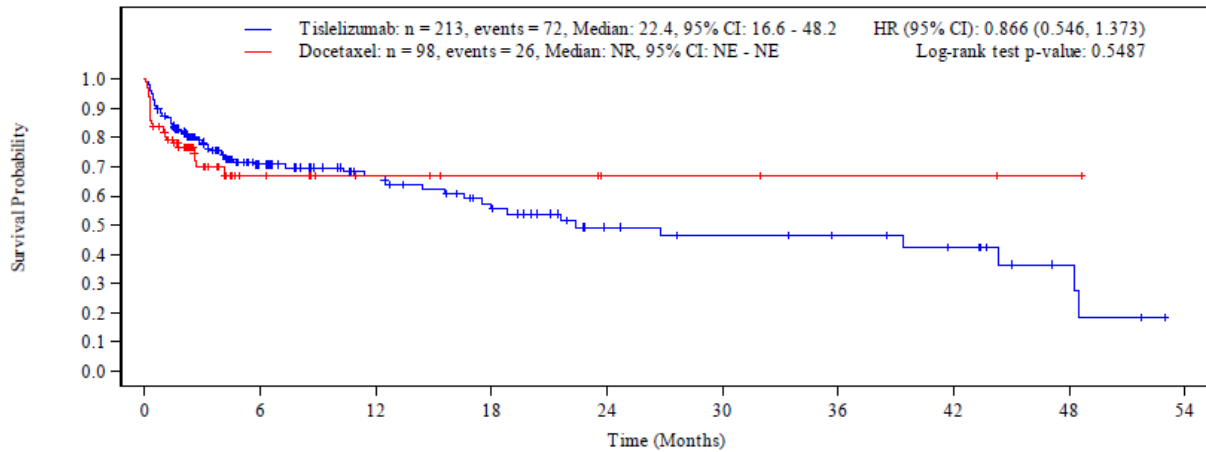


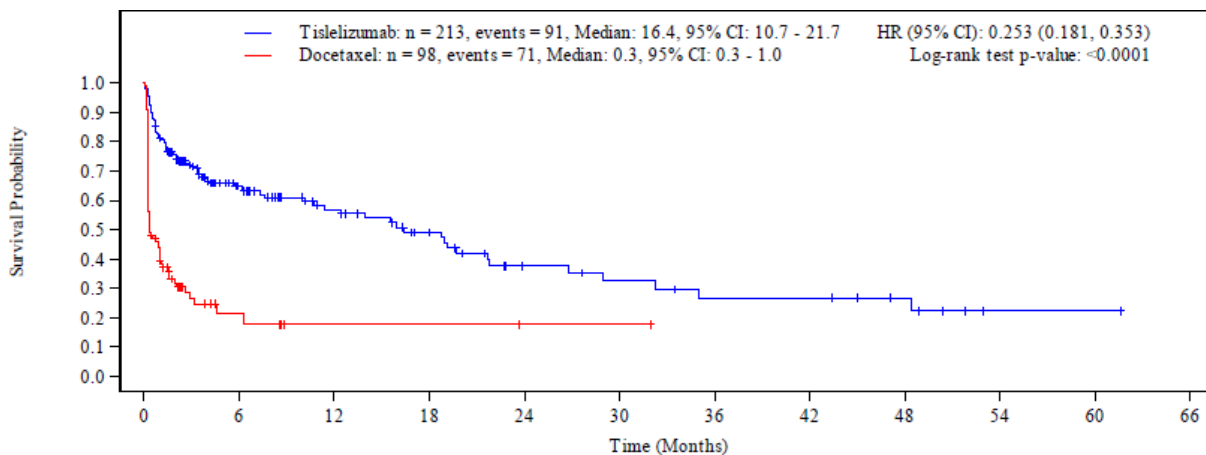
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt UEs, Studie RATIONALE 303, 3. Datenschnitt (18.01.2024)



Number of Patients at Risk:

Time:	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Tislelizumab	213	75	46	32	18	15	13	10	4	0
Docetaxel	98	13	7	5	3	3	2	2	1	0

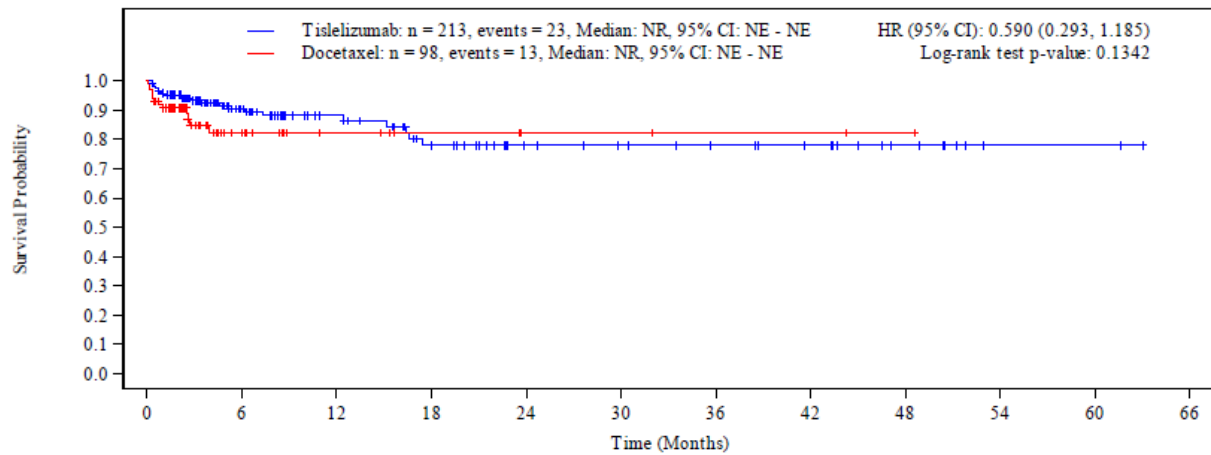
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Studie RATIONALE 303, 3.
Datenschnitt (18.01.2024)



Number of Patients at Risk:

Time:	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Tislelizumab	213	70	40	28	15	12	9	9	6	1	1	0
Docetaxel	98	6	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0

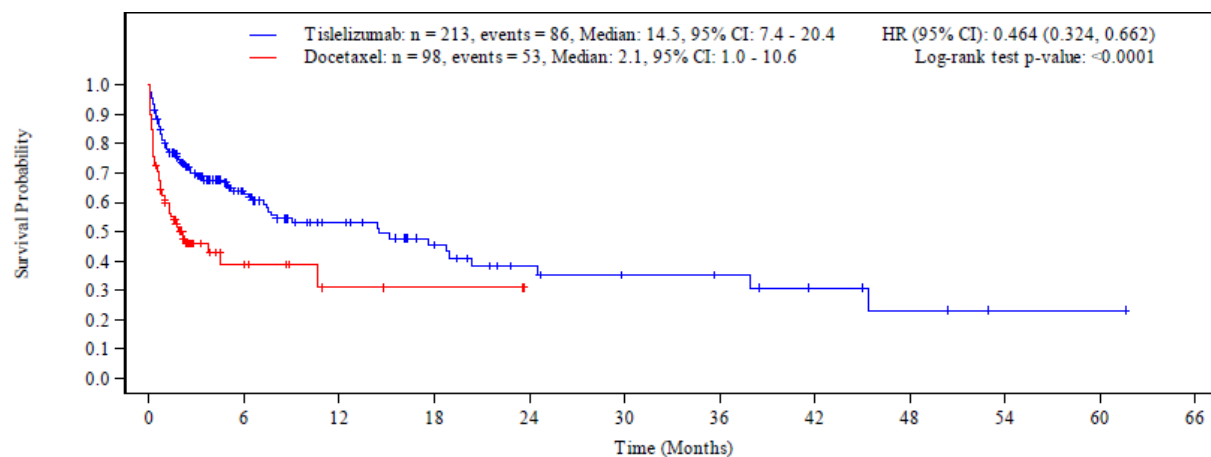
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs, Studie RATIONALE 303, 3.
Datenschnitt (18.01.2024)



Number of Patients at Risk:

Time:	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Tislelizumab	213	82	49	35	23	20	17	14	8	2	2	0
Docetaxel	98	19	8	5	3	3	2	2	1	0	0	0

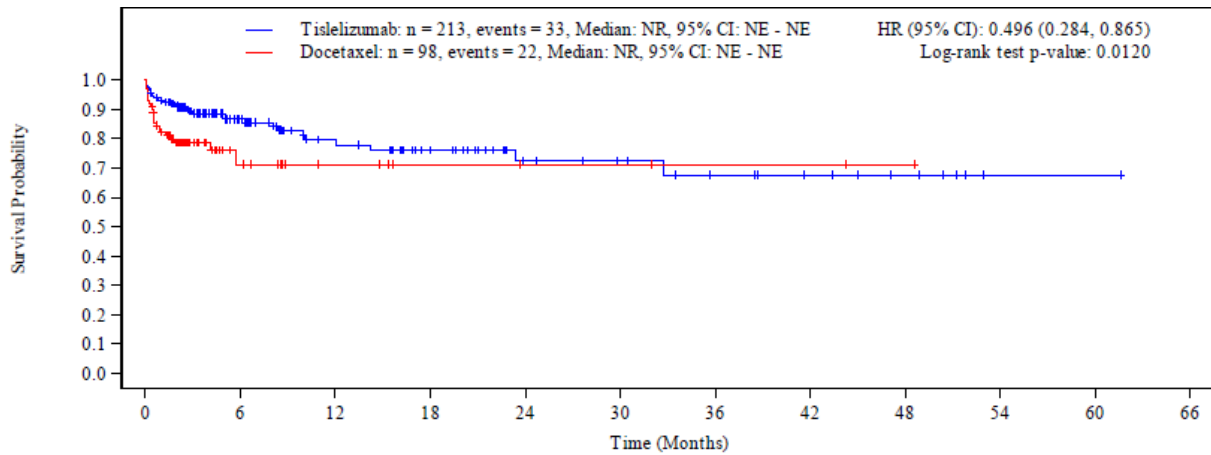
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie RATIONALE 303, 3. Datenschnitt (18.01.2024)



Number of Patients at Risk:

Time:	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Tislelizumab	213	60	33	21	12	9	8	5	3	1	1	0
Docetaxel	98	9	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0

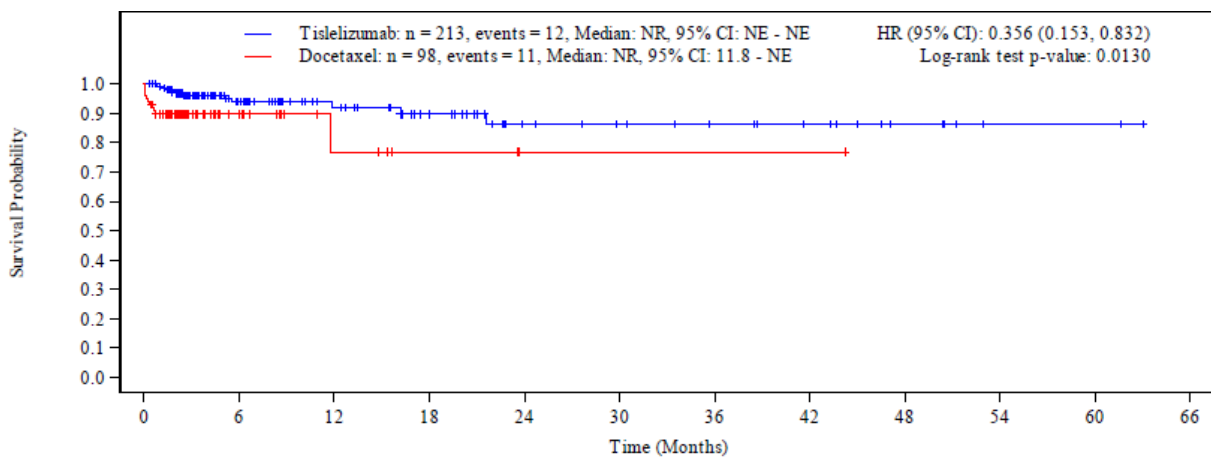
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE), Studie RATIONALE 303, 3. Datenschnitt (18.01.2024)



Number of Patients at Risk:

Time:	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Tislelizumab	213	79	46	33	19	16	12	9	6	1	1	0
Docetaxel	98	15	7	4	3	3	2	2	1	0	0	0

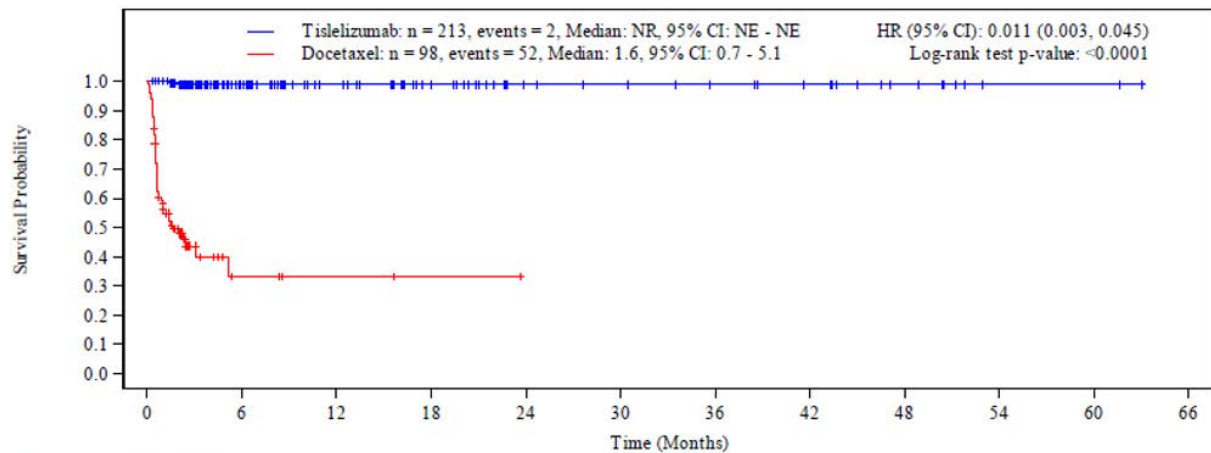
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Asthenie (PT, UE), Studie RATIONALE 303, 3. Datenschnitt (18.01.2024)



Number of Patients at Risk:

Time:	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Tislelizumab	213	80	47	34	20	17	14	11	6	2	2	0
Docetaxel	98	17	6	3	1	1	1	1	0	0	0	0

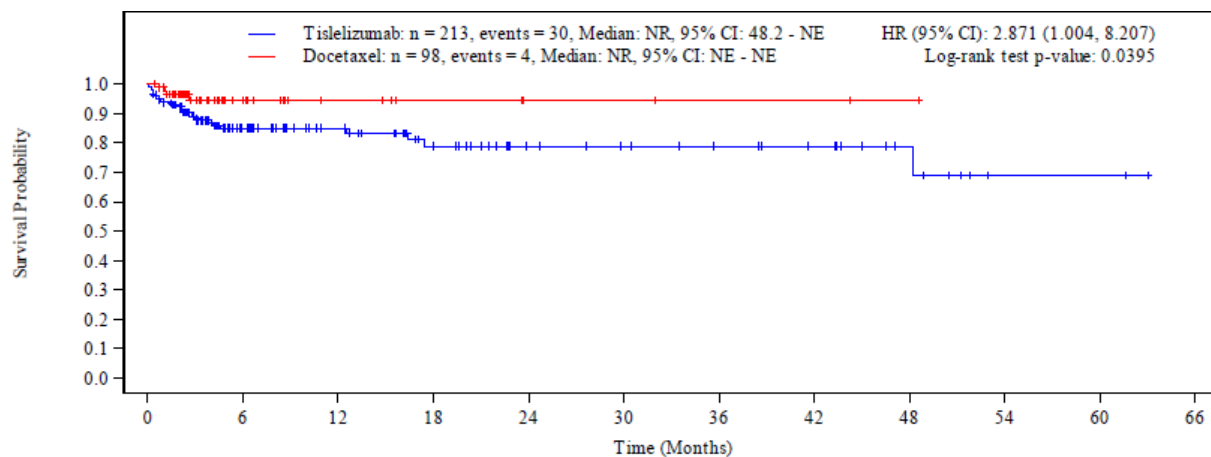
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (PT, UE), Studie RATIONALE 303, 3. Datenschnitt (18.01.2024)



Number of Patients at Risk:

Time:	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Tislelizumab	213	82	49	35	22	20	17	14	8	2	2	0
Docetaxel	98	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Alopezie (PT, UE), Studie RATIONALE 303, 3. Datenschnitt (18.01.2024)



Number of Patients at Risk:

Time:	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Tislelizumab	213	79	50	35	23	20	17	14	8	2	2	0
Docetaxel	98	19	8	5	3	3	2	2	1	0	0	0

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUE), Studie RATIONALE 303, 3. Datenschnitt (18.01.2024)

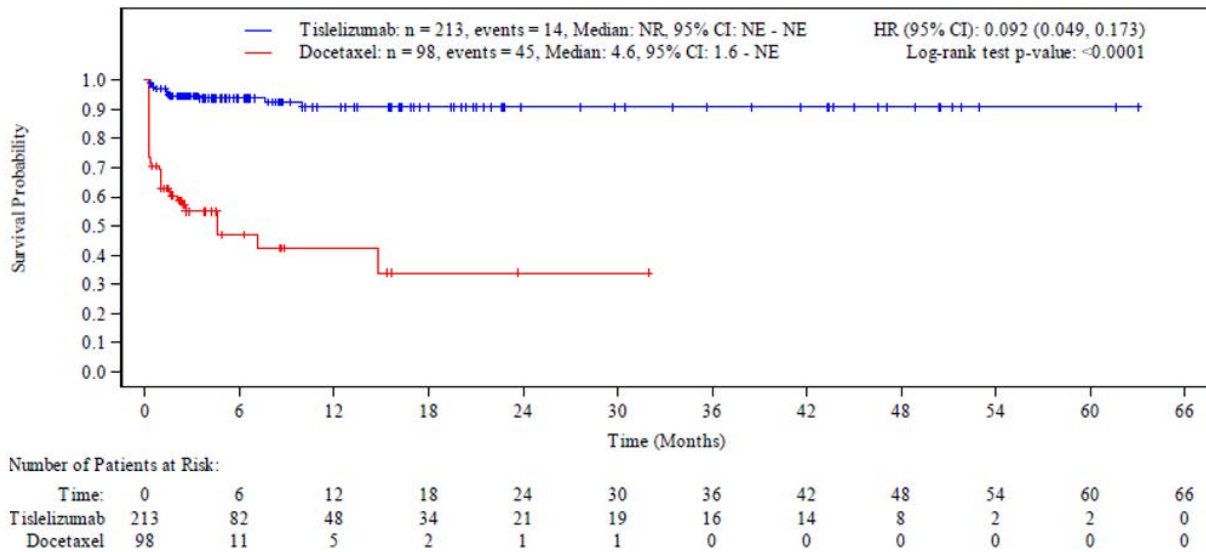


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schweres UE), Studie RATIONALE 303, 3. Datenschnitt (18.01.2024)

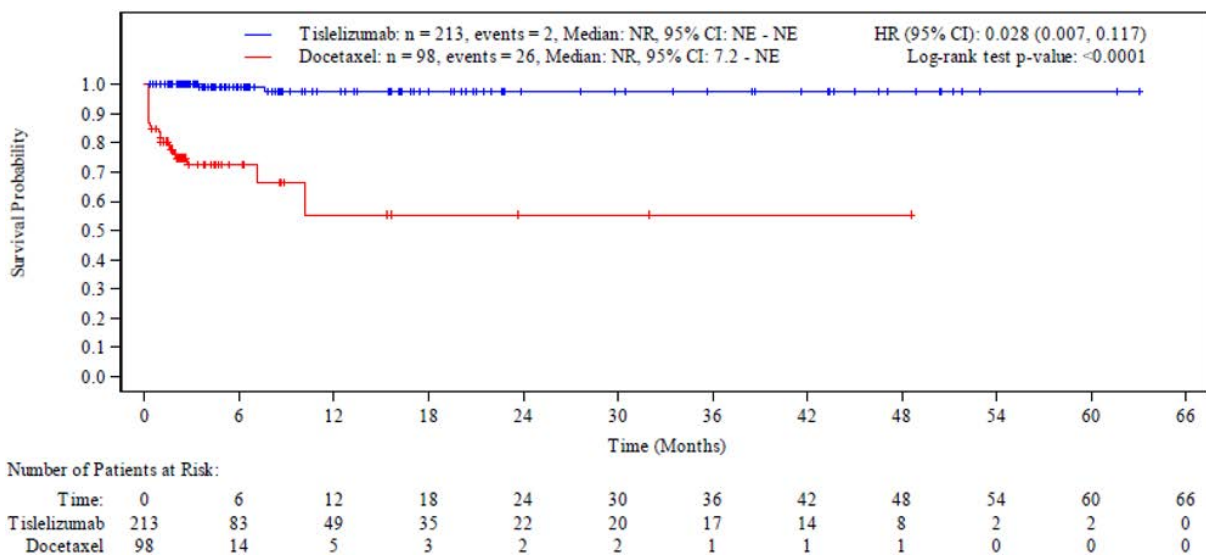
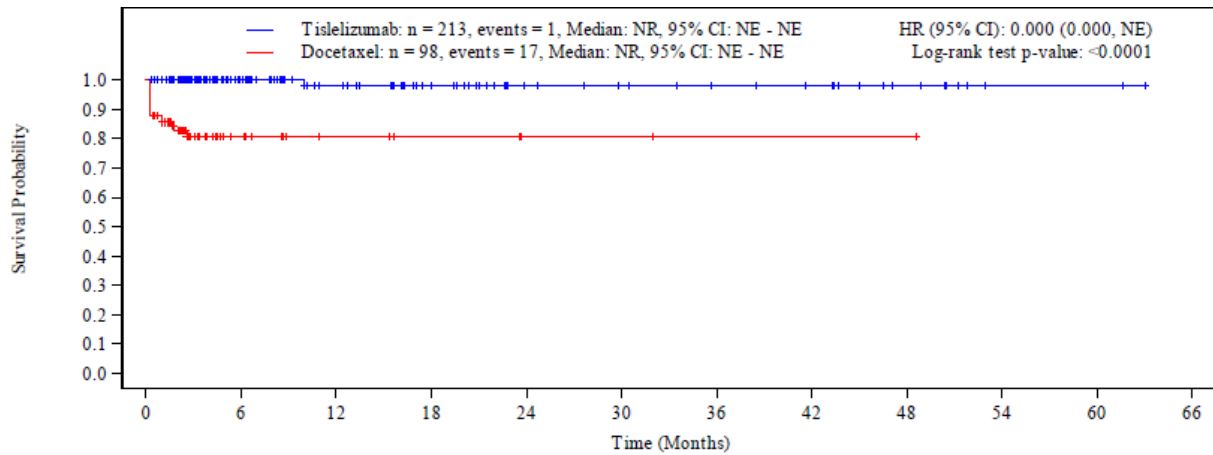


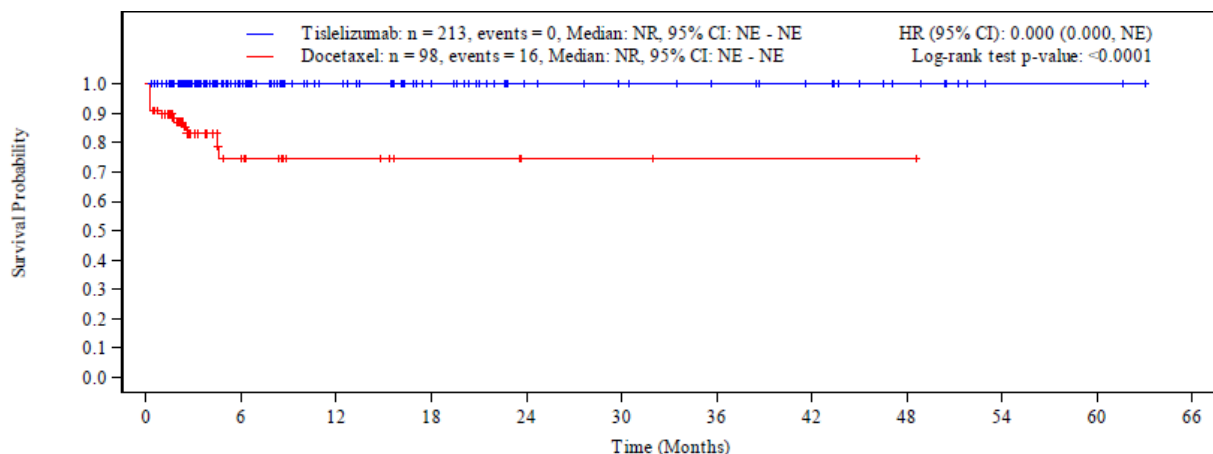
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Neutropenie (PT, schweres UE), Studie RATIONALE 303, 3. Datenschnitt (18.01.2024)



Number of Patients at Risk:

Time:	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Tislelizumab	213	84	49	35	22	19	16	14	8	2	2	0
Docetaxel	98	15	6	4	2	2	1	1	1	0	0	0

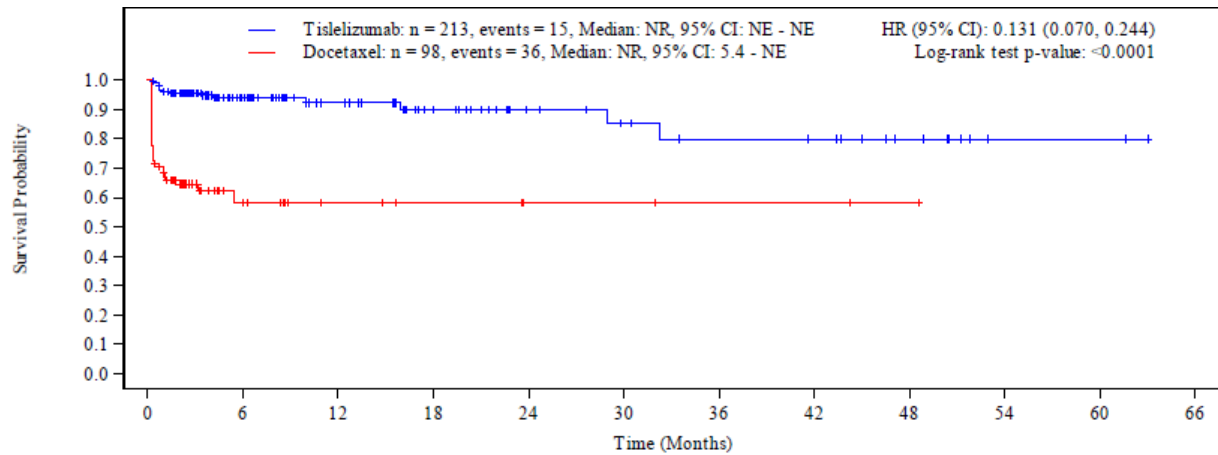
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Leukopenie (PT, schweres UE), Studie RATIONALE 303, 3. Datenschnitt (18.01.2024)



Number of Patients at Risk:

Time:	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Tislelizumab	213	84	50	36	23	20	17	14	8	2	2	0
Docetaxel	98	16	7	4	2	2	1	1	1	0	0	0

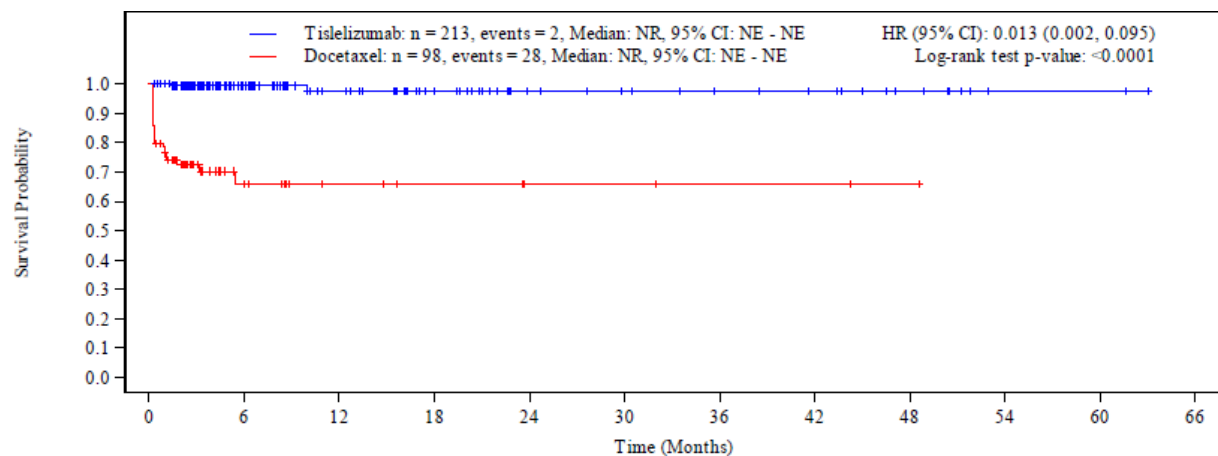
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Febrile Neutropenie (PT, schweres UE), Studie RATIONALE 303, 3. Datenschnitt (18.01.2024)



Number of Patients at Risk:

Time:	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Tislelizumab	213	82	48	33	21	17	14	13	8	2	2	0
Docetaxel	98	15	7	5	3	3	2	2	1	0	0	0

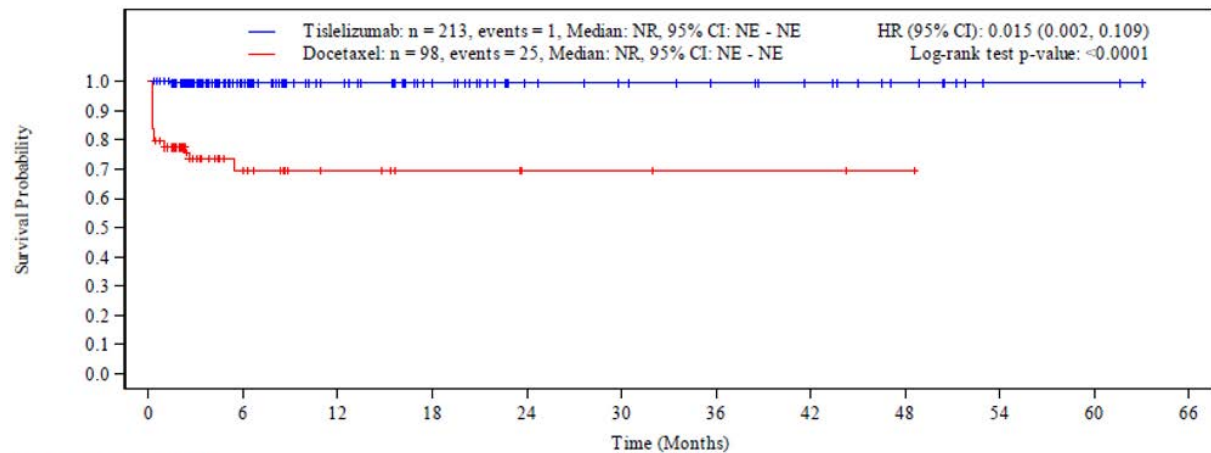
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Untersuchungen (SOC, schweres UE), Studie RATIONALE 303, 3. Datenschnitt (18.01.2024)



Number of Patients at Risk:

Time:	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Tislelizumab	213	83	48	34	21	18	15	13	8	2	2	0
Docetaxel	98	15	7	5	3	3	2	2	1	0	0	0

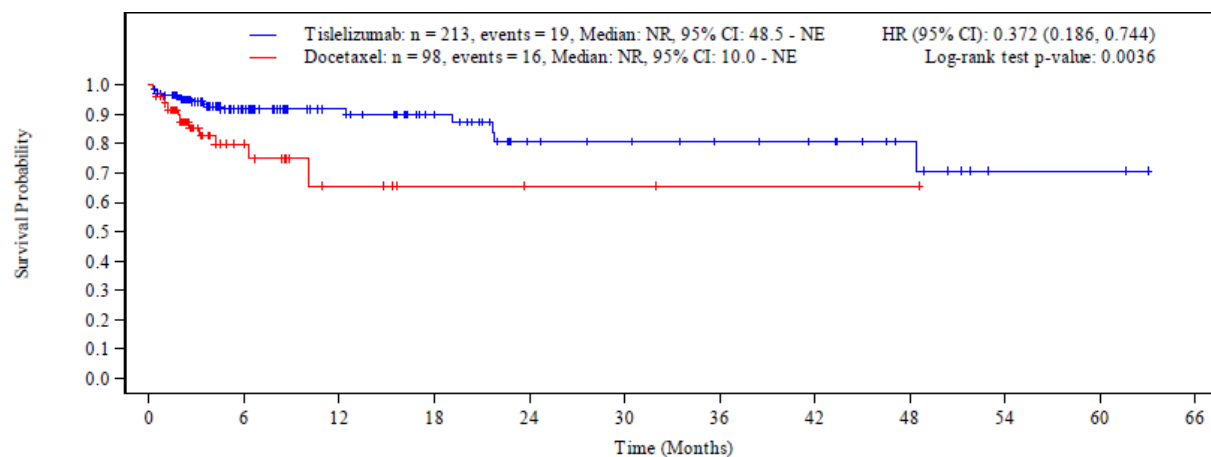
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, schweres UE), Studie RATIONALE 303, 3. Datenschnitt (18.01.2024)



Number of Patients at Risk:

Time:	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Tislelizumab	213	83	49	35	22	19	16	13	8	2	2	0
Docetaxel	98	17	8	5	3	3	2	2	1	0	0	0

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schweres UE), Studie RATIONALE 303, 3. Datenschnitt (18.01.2024)



Number of Patients at Risk:

Time:	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Tislelizumab	213	82	49	35	20	18	15	13	8	2	2	0
Docetaxel	98	17	6	3	2	2	1	1	1	0	0	0

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schweres UE), Studie RATIONALE 303, 3. Datenschnitt (18.01.2024)

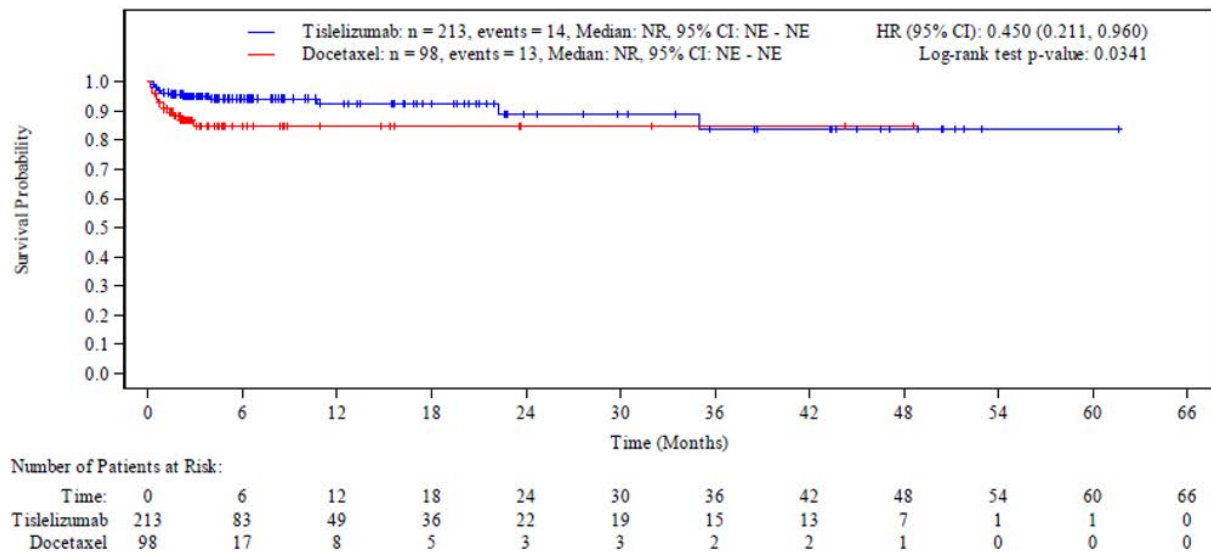


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (SOC, schweres UE), Studie RATIONALE 303, 3. Datenschnitt (18.01.2024)

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab vs. Docetaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tislelizumab N = 213	Docetaxel N = 98
SOC^b		
PT^b		
RATIONALE 303		
Gesamtrate UEs	209 (98,1)	95 (96,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	72 (33,8)	69 (70,4)
Anämie	59 (27,7)	47 (48,0)
Febrile Neutropenie	0 (0)	16 (16,3)
Leukopenie	9 (4,2)	30 (30,6)
Neutropenie	5 (2,3)	29 (29,6)
Herzerkrankungen	21 (9,9)	10 (10,2)
Endokrine Erkrankungen	35 (16,4)	0 (0)
Hyperthyroidismus	10 (4,7)	0 (0)
Hypothyreose	28 (13,1)	0 (0)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab vs. Docetaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tislelizumab N = 213	Docetaxel N = 98
Augenerkrankungen	15 (7,0)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	86 (40,4)	53 (54,1)
Obstipation	30 (14,1)	13 (13,3)
Diarrhö	21 (9,9)	14 (14,3)
Übelkeit	25 (11,7)	18 (18,4)
Erbrechen	17 (8,0)	9 (9,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	103 (48,4)	53 (54,1)
Asthenie	33 (15,5)	22 (22,4)
Brustkorbbeschwerden	10 (4,7)	2 (2,0)
Fatigue	18 (8,5)	10 (10,2)
Unwohlsein	16 (7,5)	6 (6,1)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	10 (4,7)	4 (4,1)
Fieber	32 (15,0)	11 (11,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	11 (5,2)	6 (6,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	63 (29,6)	30 (30,6)
Pneumonie	28 (13,1)	12 (12,2)
Infektion der oberen Atemwege	17 (8,0)	14 (14,3)
Untersuchungen	128 (60,1)	63 (64,3)
Alanin-Aminotransferase erhöht	53 (24,9)	18 (18,4)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	47 (22,1)	16 (16,3)
alkalische Phosphatase im Blut erhöht	17 (8,0)	5 (5,1)
Bilirubin im Blut erhöht	14 (6,6)	11 (11,2)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	22 (10,3)	1 (1,0)
Kreatinin im Blut erhöht	13 (6,1)	5 (5,1)
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	15 (7,0)	5 (5,1)
Thyreotropin im Blut erhöht	16 (7,5)	2 (2,0)
Blutharnstoff erhöht	10 (4,7)	2 (2,0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	13 (6,1)	7 (7,1)
Lymphozytenzahl erniedrigt	13 (6,1)	7 (7,1)
Neutrophilenzahl erniedrigt	5 (2,3)	39 (39,8)
Gewicht erniedrigt	41 (19,2)	9 (9,2)
Leukozytenzahl erniedrigt	8 (3,8)	33 (33,7)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab vs. Docetaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tislelizumab N = 213	Docetaxel N = 98
SOC^b		
PT^b		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	106 (49,8)	42 (42,9)
Appetit vermindert	42 (19,7)	22 (22,4)
Hyperglykämie	22 (10,3)	14 (14,3)
Hypoalbuminämie	28 (13,1)	14 (14,3)
Hyperkalzämie	12 (5,6)	7 (7,1)
Hypokaliämie	16 (7,5)	3 (3,1)
Hyponatriämie	16 (7,5)	13 (13,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	61 (28,6)	28 (28,6)
Arthralgie	24 (11,3)	6 (6,1)
Rückenschmerzen	16 (7,5)	7 (7,1)
Schmerzen in einer Extremität	10 (4,7)	6 (6,1)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen	11 (5,2)	5 (5,1)
Erkrankungen des Nervensystems	29 (13,6)	22 (22,4)
Psychiatrische Erkrankungen	17 (8,0)	14 (14,3)
Schlaflosigkeit	12 (5,6)	11 (11,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	19 (8,9)	9 (9,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	116 (54,5)	41 (41,8)
Husten	52 (24,4)	19 (19,4)
Dyspnoe	31 (14,6)	9 (9,2)
Hämoptoe	25 (11,7)	6 (6,1)
Pleuraerguss	10 (4,7)	2 (2,0)
Pneumonitis	10 (4,7)	0 (0)
Husten mit Auswurf	13 (6,1)	10 (10,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	35 (16,4)	60 (61,2)
Alopezie	2 (0,9)	52 (53,1)
Pruritus	15 (7,0)	2 (2,0)
Ausschlag	10 (4,7)	4 (4,1)
Gefäßerkrankungen	11 (5,2)	6 (6,1)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 20: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab vs. Docetaxel

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tislelizumab N = 213	Docetaxel N = 98
RATIONALE 303		
Gesamtrate SUEs	72 (33,8)	26 (26,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (1,9)	12 (12,2)
Febrile Neutropenie	0 (0)	7 (7,1)
Neutropenie	0 (0)	5 (5,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	16 (7,5)	6 (6,1)
Pneumonie	15 (7,0)	6 (6,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	30 (14,1)	4 (4,1)
<p>a. Ereignisse, die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten oder im Kontrollarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 D übernommen.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab vs. Docetaxel

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tislelizumab N = 213	Docetaxel N = 98
RATIONALE 303		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	91 (42,7)	71 (72,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	14 (6,6)	45 (45,9)
Anämie	10 (4,7)	6 (6,1)
Febrile Neutropenie	0 (0)	16 (16,3)
Leukopenie	1 (0,5)	17 (17,3)
Neutropenie	2 (0,9)	26 (26,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (4,2)	9 (9,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	19 (8,9)	16 (16,3)
Pneumonie	14 (6,6)	9 (9,2)
Infektion der oberen Atemwege	2 (0,9)	6 (6,1)
Untersuchungen	15 (7,0)	36 (36,7)
Neutrophilenzahl erniedrigt	2 (0,9)	28 (28,6)
Leukozytenzahl erniedrigt	1 (0,5)	25 (25,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14 (6,6)	13 (13,3)
Hyponatriämie	3 (1,4)	6 (6,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	22 (10,3)	5 (5,1)
<p>a. Ereignisse, die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten oder im Kontrollarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 D übernommen.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab vs. Docetaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tislelizumab N = 213	Docetaxel N = 98
RATIONALE 303		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	23 (10,8)	13 (13,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (4,7)	0 (0)
Pneumonitis	4 (1,9)	0 (0)
Interstitielle Lungenerkrankung	2 (0,9)	0 (0)
Akute respiratorische Insuffizienz	1 (0,5)	0 (0)
Dyspnoe	1 (0,5)	0 (0)
Immunvermittelte Lungenerkrankung	1 (0,5)	0 (0)
Respiratorische Insuffizienz	1 (0,5)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (1,9)	3 (3,1)
Pneumonie	4 (1,9)	3 (3,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (1,4)	3 (3,1)
Asthenie	1 (0,5)	1 (1,0)
Tod	1 (0,5)	1 (1,0)
Fatigue	1 (0,5)	0 (0)
Fieber	0 (0)	1 (1,0)
Herzerkrankungen	1 (0,5)	2 (2,0)
Perikarderguss	1 (0,5)	0 (0)
Akute Linksherzinsuffizienz	0 (0)	1 (1,0)
Supraventrikuläre Arrhythmie	0 (0)	1 (1,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,5)	1 (1,0)
Immunvermittelte Enterokolitis	1 (0,5)	0 (0)
Diarrhö	0 (0)	1 (1,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,5)	0 (0)
Leberfunktion anomal	1 (0,5)	0 (0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	1 (0,5)	0 (0)
Krebsschmerzen	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,5)	0 (0)
Verschluss der Arteria cerebri	1 (0,5)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,5)	0 (0)
Depression	1 (0,5)	0 (0)
Erkrankungen der Niere und Harnwege	1 (0,5)	0 (0)
Chronische Nierenerkrankung	1 (0,5)	0 (0)

Tabelle 22: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab vs. Docetaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tislelizumab N = 213	Docetaxel N = 98
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	1 (1,0)
Neutropenie	0 (0)	1 (1,0)
Untersuchungen	0 (0)	1 (1,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0)	1 (1,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0)	1 (1,0)
Hyponatriämie	0 (0)	1 (1,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0)	1 (1,0)
Wirbelsäulenschmerz	0 (0)	1 (1,0)

a. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 D übernommen.
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

I Anhang D 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.

Die empfohlene Dosis von Tevimbra® beträgt 200 mg, verabreicht als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen. 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 1-13).

Tabelle 1-13: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für Tevimbra®

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad ¹	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/Fachärztin ausgeschlossen wurde.
	Bestätigte SCARs, einschließlich SJS oder TEN	Dauerhaft absetzen

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad ¹	Behandlungsmodifikation für Tevimbra®
Kolitis	Grad 2 oder 3	Aussetzen ^{2,3}
	Wiederkehrender Grad 3; Grad 4	Dauerhaft absetzen ³
Myositis/Rhabdomyolyse	Grad 2 oder 3	Aussetzen ^{2,3}
	Wiederkehrender Grad 3; Grad 4	Dauerhaft absetzen ³
Hypothyreose	Grad 2, 3 oder 4	Eine Hypothyreose kann ohne Behandlungsunterbrechung mit einer Substitutionstherapie behandelt werden.
Hyperthyreose	Grad 3 oder 4	Aussetzen ² 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.
Nebenniereninsuffizienz	Grad 2	Erwägen Sie, die Behandlung so lange auszusetzen, bis sie durch eine HRT kontrolliert wird.
	Grad 3 oder 4	Aussetzen ³ 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
Hypophysitis	Grad 2	Erwägen Sie, die Behandlung so lange auszusetzen, bis sie durch eine HRT kontrolliert wird.
	Grad 3 oder 4	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

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad ¹	Behandlungsmodifikation für Tevimbra®
Diabetes mellitus Typ 1	Diabetes mellitus Typ 1 mit Hyperglykämie Grad ≥ 3 (Glukose > 250 mg/dl oder > 13,9 mmol/l) oder mit Ketoazidose assoziiert	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 werden, sobald der Stoffwechsel unter Kontrolle ist. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden.
Nephritis mit Nierenfunktionsstörung	Grad 2 (Kreatinin > 1,5 bis 3 x Baseline oder > 1,5 bis 3 x ULN)	Aussetzen ^{2,3}
	Grad 3 (Kreatinin > 3 x Baseline oder > 3 bis 6 x ULN) oder Grad 4 (Kreatinin > 6 x ULN)	Dauerhaft absetzen ³
Myokarditis	Grad 2, 3 oder 4	Dauerhaft absetzen ³
Neurologische Toxizitäten	Grad 2	Aussetzen ^{2,3}
	Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen ³
Pankreatitis	Pankreatitis des Grades 3 oder erhöhte Serumamylase- oder Lipasewerte des Grades 3 oder 4 (> 2 x ULN)	Aussetzen ^{2,3}
	Grad 4	Dauerhaft absetzen ³
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 3	Aussetzen ^{2,3}
	Wiederkehrender Grad 3; Grad 4	Dauerhaft absetzen ³
Andere Nebenwirkungen		
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Grad 1	Erwägen Sie eine Prämedikation zur Prophylaxe von nachfolgenden Infusionsreaktionen. Verlangsamen Sie die Infusionsgeschwindigkeit um 50 %.
	Grad 2	Unterbrechen Sie die Infusion. Bei vollständigem Abklingen oder Rückgang auf Grad 1 die Infusion wieder fortsetzen und die Infusionsgeschwindigkeit um 50 % verringern.
	Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen
<p>ALT = Alanin-Aminotransferase, AST = Aspartat-Aminotransferase, HRT = Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy), SJS = Stevens-Johnson-Syndrom, TEN = Toxische epidermale Nekrolyse, ULN = Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)</p> <p>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.</p>		

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad ¹	Behandlungsmodifikation für Tevimbra®
<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</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 D, 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.16
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.16
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 D, Abschnitt 3.3) ...	II.17
II 2.1 Behandlungsdauer	II.17
II 2.2 Verbrauch.....	II.17
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.18
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.18
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.18
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.20
II 2.7 Versorgungsanteile	II.22
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen	II.23
II 4 Literatur.....	II.24

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.16
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.20

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
ALK	anaplastische Lymphomkinase
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
BRAF	Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
KOF	Körperoberfläche
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
SCLC	Small Cell Lung Cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom)
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 D, Abschnitt 3.2)

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das nicht kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Tislelizumab [1]. Demnach wird Tislelizumab als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten angewendet. Patientinnen und Patienten mit epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR)-mutiertem oder anaplastische Lymphomkinase(ALK)-positivem NSCLC sollen vor der Behandlung mit Tislelizumab ebenfalls zielgerichtete Therapien erhalten haben [1].

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird auf Basis der Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Tislelizumab keine (weitere) molekular stratifizierte Therapie (gerichtet gegen ALK, Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B [BRAF], EGFR, Exon-20, humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 [HER-2], 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]) in Betracht kommt.

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

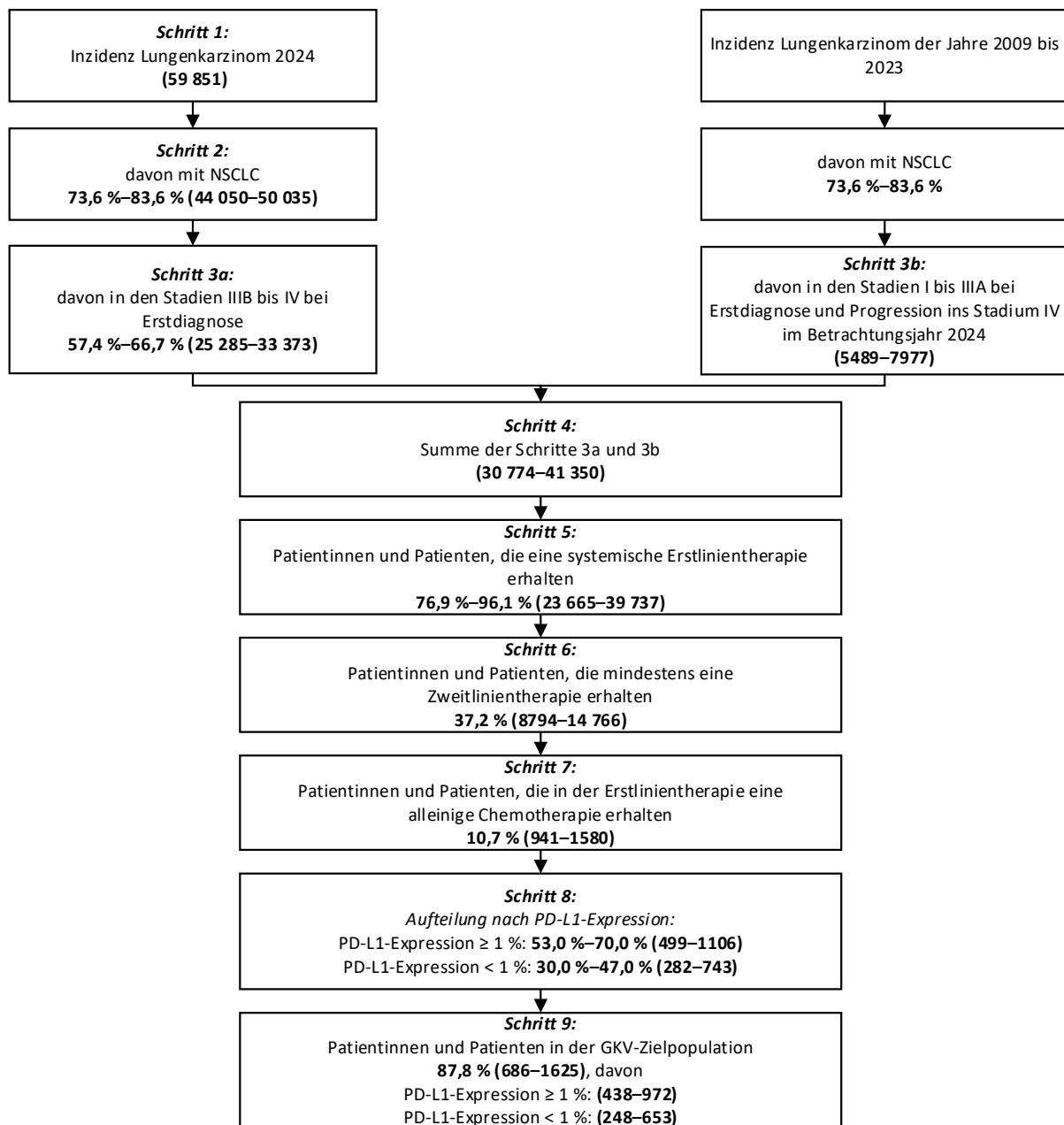
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass die Therapieoptionen nach der Erstlinientherapie begrenzt sind, was sich in einer ungünstigen Krankheitsprognose widerspiegelt. Aufgrund vermehrter tumorbedingter Symptome und der ungünstigen Prognose bestehe insbesondere in der palliativen Behandlungssituation der Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem bzw. metastasierten NSCLC ein Bedarf nach wirksamen und verträglichen weiterführenden Therapieoptionen.

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 an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

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 Fallzahlen für die Jahre 2016 bis 2021 (Datenstand: 05.09.2024) berechnet der pU eine durchschnittliche jährliche Wachstumsrate in Höhe 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 Unter- als auch die Obergrenze 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 oder 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 epidemiologischer 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. [7] 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 mit 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 Anzahl der inzidenten Fälle des Lungenkarzinoms der Jahre 2009 bis 2023. Hierzu entnimmt er 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 [4] die inzidenten Fälle für die Jahre 2022 und 2023.

Anschließend überträgt der pU auf diese Angaben sowohl den Anteil für das NSCLC in Höhe von 73,6 % bis 83,6 % [5] (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 erhalten haben und die bei Erstdiagnose keine Fernmetastasen aufwiesen [8]. Aus der im TRM angegebenen kumulativen Inzidenz für einen 15-Jahreszeitraum 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 2024 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, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten

Für diejenigen Patientinnen und Patienten aus Schritt 4, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten, setzt der pU auf Basis von 2 Quellen [9,10] 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 [9]. Von insgesamt 212 im Stadium IV neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit einem NSCLC erhielten 163 (76,9 %) eine systemische Erstlinientherapie.

Für die obere Grenze verweist der pU auf eine GKV-Routinedatenanalyse von Hardtstock et al. [10]. 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 zum 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 [10].

Der pU überträgt die Spanne (76,9 % bis 96,1 %) auf die Summe der Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 23 665 bis 39 737 Patientinnen und Patienten, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Zweitlinientherapie erhalten

In diesem Schritt bestimmt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Zweitlinientherapie erhalten. Dazu zieht er erneut die GKV-Routinedatenanalyse von Hardtstock et al. [10] heran und bezieht sich dabei auf die oben erwähnte Analyse von 1009 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die ab Diagnose 36 Monate beobachtet werden konnten. Die Analyse identifizierte 22,3 % Patientinnen und Patienten mit einer erhaltenen Zweitlinientherapie, 9,71 % mit einer erhaltenen Drittlinientherapie und 5,15 % mit einer erhaltenen Folgelinientherapie [10]. In Summe erhalten dem pU zufolge ca. 37,2 % der Patientinnen und Patienten mindestens eine Zweitlinientherapie.

Der pU überträgt den Anteilswert von 37,2 % auf die Summe der Patientinnen und Patienten aus Schritt 5 und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 8794 bis 14 766 Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Zweitlinientherapie erhalten.

Schritt 7: Patientinnen und Patienten, die in der Erstlinientherapie eine alleinige Chemotherapie erhalten

Der pU leitet den Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine alleinige Chemotherapie in der Erstlinie erhalten, anhand von den Tragenden Gründen zu den beiden Verfahren zu Sotorasib aus dem Jahr 2022 [11] und Capmatinib aus dem Jahr 2023 her [12]. Demnach haben 10,7 % der Patientinnen und Patienten eine Chemotherapie in der Erstlinie erhalten.

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 6 ermittelt der pU somit eine Anzahl von 941 bis 1580 Patientinnen und Patienten, die mit einer Chemotherapie vorbehandelt sind.

Schritt 8: Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 % bzw. mit PD-L1-Expression < 1 %

Nachfolgend nimmt der pU eine Aufteilung der Patientinnen und Patienten aus Schritt 7 nach einem Programmed Cell Death-Ligand 1(PD-L1)-Status ≥ 1 % bzw. < 1 % vor. Hierfür verweist der pU zum einen auf die Studie KEYNOTE 001 und zum anderen auf eine Publikation von Dietel et al. [13,14].

Der Studie KEYNOTE 001 (basierend auf Modul 3 A zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2016 [13]) entnimmt der pU einen Anteilswert von 70,0 % für Patientinnen und Patienten mit einem PD-L1-Status Tumor Proportion Score (TPS) von ≥ 1 %. Im Umkehrschluss gibt der pU an, dass 30,0 % der Patientinnen und Patienten einen PD-L1-Status < 1 % aufweisen.

Der Publikation von Dietel et al. [14] entnimmt der pU einen Anteilswert von 53,0 % der Patientinnen und Patienten mit einem PD-L1-Status (TPS) ≥ 1 % und einen Anteilswert von 47,0 % derjenigen mit einem PD-L1-Status < 1 %. Die Auswertung bezieht sich auf eine globale multizentrische retrospektive Beobachtungsstudie aus den Jahren 2016 bis 2017 und die darin u. a. eingeschlossenen 1064 Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (Stadium IIIB oder IV; UICC, 7. Auflage) ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation.

Auf Basis dieser Daten gibt der pU eine Spanne von 53,0 % bis 70,0 % für Patientinnen und Patienten mit einem PD-L1-Status ≥ 1 % und dementsprechend eine Spanne von 30,0 % bis 47,0 % für Patientinnen und Patienten mit einem PD-L1-Status < 1 % an. Übertragen auf die Patientenzahlen aus Schritt 7 ermittelt der pU so die folgenden Anzahlen:

- 499 bis 1106 Patientinnen und Patienten mit einem PD-L1-Status ≥ 1 % und
- 282 bis 743 Patientinnen und Patienten mit einem PD-L1-Status < 1 %.

Schritt 9: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,8 % [15,16] ermittelt der pU eine Anzahl von insgesamt 686 bis 1625 Patientinnen und Patientinnen in der GKV-Zielpopulation, davon

- 438 bis 972 Patientinnen und Patienten mit einem PD-L1-Status ≥ 1 % und
- 248 bis 653 Patientinnen und Patienten mit einem PD-L1-Status < 1 %.

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 mit Unsicherheit behaftet. 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 [17]. 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-Berichts 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 der Anteilswerte 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. Darüber hinaus kommen jedoch auch Patientinnen und Patienten infrage, die sich bereits im Vorjahr im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium befunden haben, was der pU auch selbst anmerkt.

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 Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten

Es ist zu beachten, dass der vom pU herangezogene Anteilswert der unteren Grenze (76,9 %) aus der EPICLIN-Lung-Studie [9] ausschließlich auf Basis von Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IV gewonnen wurde. 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.

Hinsichtlich der GKV-Routinedatenanalyse [10] sind u. a. die folgenden Aspekte zu beachten: Durch den Ausschluss von Patientinnen und Patienten, die eine Therapie erhalten haben, die sowohl für die Behandlung des NSCLC als auch des kleinzelliges Lungenkarzinoms (SCLC) zugelassen ist, wurden beispielsweise Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die eine platinbasierte Therapie (mit Cisplatin oder Carboplatin) erhalten haben. Dies kann zu Unsicherheit bei der Übertragbarkeit des Anteilswerts für die Therapielinien führen, da die Patientinnen und Patienten gemäß dem Anwendungsgebiet laut Fachinformation von

Tislelizumab [1] bereits eine platinbasierte Therapie erhalten haben müssen. Zudem kann – wie die Autorinnen und Autoren selbst anmerken – der Anteil mit systemischen Therapielinien überschätzt sein, da nur Patientinnen und Patienten mit einer für das NSCLC spezifischen Therapie eingeschlossen wurden. Darüber hinaus ist anzumerken, dass im Anschluss an den vorliegenden Betrachtungszeitraum (01.01.2011 bis 31.12.2016) weitere Behandlungsoptionen zugelassen wurden, die die Verteilung bzw. die Anzahl der durchlaufenen Therapielinien beeinflussen können. Dies ist ebenfalls für Schritt 6 zu berücksichtigen, in dem der pU erneut die GKV-Routinedatenanalyse [10] zugrunde legt.

Zu Schritt 6: Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Zweitlinientherapie erhalten

Der pU ermittelt die Patientinnen und Patienten, für die nach der Erstlinie weitere Therapielinien infrage kommen über die Anteile der Patientinnen und Patienten, die der GKV-Routinedatenanalyse [10] zufolge eine Zweitlinie, Drittlinie oder Folgelinie erhalten haben. In der Obergrenze könnten ausgehend von Patientinnen und Patienten mit Progress nach vorheriger Therapielinie ggf. weitere Patientinnen und Patienten hinzukommen.

Zudem ist mit Blick auf das Vorgehen des pU auf Grundlage der herangezogenen GKV-Routinedatenanalyse [10] in Schritt 6 anzumerken, dass er den Anteil nicht ausschließlich bezogen auf Patientinnen und Patienten mit erhaltener Erstlinientherapie (siehe Eingrenzung in Schritt 5) berechnet, sondern auch diejenigen mit einbezieht, die keine systemische Therapie erhalten haben.

Zu Schritt 7: Patientinnen und Patienten, die in der Erstlinientherapie eine alleinige Chemotherapie erhalten

Insgesamt ist anzumerken, dass das zugelassene Anwendungsgebiet von Tislelizumab Patientinnen und Patienten ab der 2. Therapielinie – nach einer platinbasierten Chemotherapie – umfasst. Gemäß der zum Zeitpunkt der vorliegenden Nutzenbewertung gültigen S3-Leitlinie zu Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms (Stand: März 2024) [18] 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. Zudem ist, davon ausgehend, die Aussagekraft des vom pU angesetzten Anteils einer alleinigen platinbasierten Chemotherapie für den aktuellen deutschen Versorgungskontext fraglich.

Der vom pU herangezogene Anteilswert von 10,7 % aus den zuvor genannten Tragenden Gründen [11,12] basiert ursprünglich auf einer zusätzlichen Analyse der Publikation Sebastian et al. [19] auf Grundlage des CRISP-Registers. Diese bezieht sich auf eine Patientenpopulation

mit fortgeschrittenem NSCLC und KRAS G12C-Mutation. Die zusätzliche Analyse umfasst 28 Patientinnen und Patienten im Jahr 2019, von denen 10,7 % eine zytotoxische Chemotherapie in der Erstlinie erhielten [20]. Es ist unklar, inwieweit der auf diese spezifische Mutation und eine zytotoxische Chemotherapie in der Erstlinie bezogene Anteilswert auf das vorliegende Anwendungsgebiet [1] übertragbar ist. Zudem basiert er auf einer sehr geringen Patientenzahl. Diese Aspekte führen ebenfalls zu Unsicherheit.

Zu Schritt 8: Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 % bzw. mit PD-L1-Expression < 1 %

Der pU nimmt eine Unterteilung der Patientinnen und Patienten nach dem PD-L1-Status vor. Diese Unterteilung wird vor dem Hintergrund der Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen in Abschnitt II 1.3.3 thematisiert.

Weitere Bewertungsaspekte

Der pU nimmt keine weitere Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC vor. Diese sollen laut Fachinformation vor der Therapie mit Tislelizumab zusätzlich zur Voraussetzung einer vorherigen platinbasierten Therapie ebenfalls zielgerichtete Therapie erhalten haben [1].

Zudem wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Tislelizumab keine molekular stratifizierte Therapie (gegen BRAF, Exon-20, HER-2, 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

In der Nutzenbewertung wurden Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in die Patientengruppe mit PD-L1-Status ≥ 1 % bzw. mit PD-L1-Status < 1 % unterteilt. Die geschätzte Anzahl der Patientinnen und Patienten je Patientengruppe innerhalb der GKV kann aus den Angaben des pU aus Abschnitt II 1.3.1 (dort Schritt 8) entnommen werden. Bei der vom pU vorgenommenen Aufteilung der Patientengruppe ist hinsichtlich der Anteilswerte auf das Folgende hinzuweisen:

In 3 vorherigen Nutzenbewertungen bzw. in den dazugehörigen Tragenden Gründen [21-23] wurde die Zielpopulation ebenfalls in Abhängigkeit eines PD-L1-Status ≥ 1 % bzw. < 1 % aufgeteilt. Über die Verfahren hinweg liegen die angesetzten Anteile in einer ähnlichen Größenordnung wie im aktuellen Dossier:

Im Verfahren zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2024 wurde in den Tragenden Gründen [21] ein Anteil für einen PD-L1-Status ≥ 1 % von 63,7 % und für einen PD-L1-Status < 1 % von 36,3 %

angesetzt. In der Nutzenbewertung zu Nivolumab aus dem Jahr 2023 [22] wurde ein Anteil für einen PD-L1-Status $\geq 1\%$ von 54,6 % veranschlagt (Umkehrschluss: PD-L1-Status $< 1\%$, Anteil von 45,4 %). Zu diesen beiden Verfahren ist anzumerken, dass diese in einem abweichenden Anwendungsgebiet (neoadjuvantes bzw. adjuvantes Setting) als im vorliegenden Verfahren [1] liegen. In einer weiteren Nutzenbewertung zu Durvalumab aus dem Jahr 2019 (lokal fortgeschrittenen, inoperablen NSCLC) [23] wurde ein Anteil für einen PD-L1-Status $\geq 1\%$ von 67,2 % angesetzt (Umkehrschluss: PD-L1-Status $< 1\%$, Anteil von 32,8 %).

Somit stehen den Anteilen aus dem vorliegenden Dossier (PD-L1-Status $< 1\%$: 30 % bis 47 %; PD-L1-Status $\geq 1\%$: 53 % bis 70 %) Anteile in einem ähnlichen Bereich aus früheren Verfahren gegenüber (PD-L1-Status $< 1\%$: 32,8 % bis 45,4 %; PD-L1-Status $\geq 1\%$: 54,6 % bis 67,2 %).

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 ergibt sich so eine GKV-Zielpopulation von 695 bis 1644 Patientinnen und Patienten. Der pU führt aus, dass die Berechnungen mit Unsicherheiten (u. a. aufgrund von Weiterentwicklungen im Bereich der Diagnostik oder zukünftigen Veränderungen im Bevölkerungsstand) behaftet sind.

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	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Therapie mit einer platinbasierten Chemotherapie; zudem sollen Patientinnen und Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC vor der Behandlung mit Tislelizumab ebenfalls zielgerichtete Therapien erhalten haben, davon	686–1625	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.
	mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$	438–972	
	mit einer PD-L1-Expression $< 1\%$	248–653	
<p>a. Angaben des pU ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 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 D, Abschnitt 3.3)

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

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

Atezolizumab ist in 2 Darreichungsformen verfügbar (intravenös [24] und subkutan [25]). Für Atezolizumab (subkutan) [25] liefert der pU keine Angaben. Die Arzneimittelkosten auf Grundlage der subkutanen Darreichung entsprechen der Untergrenze, die sich auf Grundlage der intravenösen Darreichung ergibt. 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 entsprechen den Fachinformationen [1,24,26-30].

Da in den Fachinformationen [1,24,26-30] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung für alle Wirkstoffe 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 entsprechen den Fachinformationen [1,24,26-30].

Der Verbrauch der Wirkstoffe Docetaxel und Pemetrexed richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). Die KOF von 1,91 m² berechnet der pU mittels der DuBois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts Erwachsener von 77,7 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 172,5 cm gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [31].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Tislelizumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2024 wieder. Zwecks Transparenz sei auf die folgenden Aspekte hingewiesen:

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

Für Nintedanib lässt sich eine Stückelung mit einer geringeren Anzahl an Weichkapseln (2-mal 150 mg und 1-mal 100 mg) darstellen, die jedoch unwirtschaftlicher als die vom pU veranschlagte Stückelung (4-mal 100 mg) ist.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Pemetrexed berücksichtigt der pU Prämedikationskosten für Folsäure, Vitamin B12 und Dexamethason. Die vom pU angesetzten Leistungen sind gemäß Fachinformation [29] nachvollziehbar.

Für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Nintedanib (Weichkapsel) – fallen Kosten für die Infusionstherapie an, die der pU nicht berücksichtigt. Darüber hinaus fallen für Tislelizumab, Pemetrexed, Nivolumab und Atezolizumab weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, beispielsweise durch die Überwachung verschiedener Blutparameter, die der pU ebenfalls nicht berücksichtigt.

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 plausibel [32]. Für Nintedanib (Weichkapsel) setzt der pU korrekt keine Kosten gemäß Hilfstaxe an.

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 Jahrestherapiekosten in Höhe von 76 874,24 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen. Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die vom pU angegebenen

Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand plausibel (siehe Abschnitt II 2.4).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind für alle Wirkstoffe plausibel.

Für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Nintedanib (Weichkapsel) – können (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (z. B. Kosten für die Infusionstherapie) angesetzt werden, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4).

Für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Nintedanib (Weichkapsel) – sind die vom pU angegebenen Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe zum aktuellen Sachstand plausibel (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	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, nach vorheriger Therapie mit einer platinbasierten Chemotherapie ^b	75 134,24	0	1740,00	76 874,24	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Docetaxel ^c	erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, nach vorheriger Therapie mit einer platinbasierten Chemotherapie ^b	8523,33	0	1740,00	10 263,22	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Nintedanib (Weichkapsel) – können (weitere) zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, die der pU nicht veranschlagt. Für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Nintedanib (Weichkapsel) – sind die Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen plausibel.
Pemetrexed ^d		18 764,86	134,21–188,96	1740,00	20 639,07–20 693,82	
Nivolumab		76 207,30	0	2610,00	78 817,30	
Pembrolizumab ^e		90 051,96	0	870,00 ^f –1740,00 ^g	90 921,96 ^f –91 791,96 ^g	
Atezolizumab		-				
2-wöchentliche Anwendung		71 591,78	0	2610,00	74 201,78	
3-wöchentliche Anwendung		67 767,78	0	1740,00	69 507,78	
4-wöchentliche Anwendung		71 317,48	0	1300,00	72 617,48	
Docetaxel + Nintedanib ^h	40 531,10	0	1740,00	42 271,10		

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. Patientinnen und Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC sollen zudem vor der Behandlung mit Tislelizumab ebenfalls zielgerichtete Therapien erhalten haben c. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren d. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie e. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 1 %) f. basierend auf dem 6-wöchentlichen Behandlungsschema [27] g. basierend auf dem 3-wöchentlichen Behandlungsschema [27] h. nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TPS: Tumor Proportion Score</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt die Kontraindikationen gemäß der Fachinformation [1] wieder und erläutert, dass eine Auswirkung auf die Versorgungsanteile nicht ermittelt werden kann, da keine Daten zu dem Anteil der Patientinnen und Patienten mit Kontraindikationen vorliegen. Er geht außerdem von einer Versorgung mit Tislelizumab sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich aus. Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Tislelizumab.

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, S. 253. 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 2L. 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: 11.07.2023]. 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. 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. 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>.

10. 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>.
11. 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) Sotorasib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, KRAS G12C-Mutation, ≥ 1 Vortherapie) Stand: 04.08.2022 [online]. 2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8725/2022-08-04_AM-RL-XII_Sotorasib_D-787_TrG.pdf.
12. 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) Capmatinib (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)) [online]. 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9243/2023-02-02_AM-RL-XII_Capmatinib_D-855_TrG.pdf.
13. Msd Sharp Dohme. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Modul 3A) - Pembrolizumab (KEYTRUDA) - Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie - Stand: 11.08.2016 [online]. 2016 [Zugriff: 24.06.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1661/2016-08-11_Modul3_Pembrolizumab.pdf.
14. 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>.
15. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswert September 2024. Stand: 02. Oktober 2024. 2024.
16. 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>.
17. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Krebs, Lunge (ICD C33-C34) [online]. [Zugriff: 07.03.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

18. 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.
19. Sebastian M, Eberhardt WEE, Hoffknecht P et al. KRAS G12C-mutated advanced non-small cell lung cancer: A real-world cohort from the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). Lung Cancer 2021; 154(07.03.2025): 51-61. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.02.005>.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sotorasib (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-28_sotorasib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
21. 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); Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, hohes Rezidivrisiko, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie) [online]. 2024 [Zugriff: 13.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10895/2024-10-17_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-1059_TrG.pdf.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (NSCLC, neoadjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 05.11.2023]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-74>.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Durvalumab (lokal fortgeschrittenes, inoperables NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-69_durvalumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
24. Roche Registration. Fachinformation Tecentriq 840 mg/1200 mg (Stand: September 2024). 2024.
25. Roche. Tecentriq SC 1 875 mg [online]. 12.2024 [Zugriff: 24.01.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
26. Zentiva Pharma. Fachinformation Docetaxel Zentiva 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Oktober 2023). 2023.

27. Merck Sharp Dohme. Fachinformation KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: August 2024). 2024.
28. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Juni 2024). 2024.
29. Accord Healthcare. Fachinformation Pemetrexed Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: September 2023). 2023.
30. Boehringer Ingelheim International. Fachinformation Vargatef Weichkapseln (Stand: Juli 2024). 2024.
31. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
32. 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.