

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, deren Tumore eine Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Expression mit einem Tumour Area Positivity (TAP)-Score von $\geq 5\%$ aufweisen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{b, c}
Erstlinientherapie bei Erwachsenen mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore PD-L1 mit einem TAP-Score $\geq 5\%$ exprimieren und		
1	eine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ oder einen CPS ≥ 10 aufweisen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie (Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie (CPS ≥ 10)
2	keine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und keinen CPS ≥ 10 aufweisen	Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil ^d
<p>a. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA die Therapieentscheidung u. a. in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression der Tumore getroffen. Die PD-L1-Expression wird mit verschiedenen Methoden ermittelt, darunter die Tumorzell-PD-L1-Expression, der CPS oder der TAP-Score. Tislelizumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen für Patientinnen und Patienten mit einem TAP-Score $\geq 5\%$. Die vorliegende Aufteilung der Fragestellung gemäß G-BA richtet sich – entsprechend der Zulassungsmerkmale der zum Zeitpunkt der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Frage kommenden Wirkstoffe – nach der Tumorzell-PD-L1-Expression oder dem CPS.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht-resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.</p> <p>d. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TAP: Tumour Area Positivity</p>		

Der pU gibt zunächst an, der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu folgen. Allerdings weichen die Populationen in den Fragestellungen des pU von den Vorgaben des G-BA ab. Er ordnet

- Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 10\%$ (TAP-Score $\geq 10\%$) der Fragestellung 1 und
- Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ (TAP-Score $\geq 5\%$ bis $< 10\%$) der Fragestellung 2 zu.

Der pU zieht nur den TAP-Score zur Bestimmung der PD-L1-Expression heran. Die Tumorzell-PD-L1-Expression und den CPS berücksichtigt der pU dabei nicht. Darüber hinaus benennt er

von den Vorgaben des G-BA abweichende Schwellenwerte des TAP-Scores (Fragestellung 1: TAP-Score $\geq 10\%$, Fragestellung 2: TAP-Score $\geq 5\%$ bis $< 10\%$). Der pU begründet sein Vorgehen nicht. Lediglich in Modul 3 E seines Dossiers findet sich die Angabe, dass der TAP-Score eine hohe Übereinstimmung mit dem CPS aufweise [2,3]. Ausführungen dazu, dass Patientinnen und Patienten mit einem TAP-Score $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ keinen CPS ≥ 10 aufweisen, liegen im Dossier des pU nicht vor. Zu einer Übereinstimmung des TAP-Scores mit der Tumorzell-PD-L1-Expression legt der pU keine Informationen vor. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der Fragestellungen und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde für beide Fragestellungen keine relevante Studie zum Vergleich von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit einem TAP-Score $\geq 5\%$ und einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ oder einem CPS ≥ 10) ist dies in Übereinstimmung mit dem pU, der ebenfalls keine relevante Studie identifiziert hat.

Für Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit einem TAP-Score $\geq 5\%$, keiner Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und keinem CPS ≥ 10) schließt der pU die Studie RATIONALE 306 [4] in seinen Studienpool ein. Er legt die Ergebnisse einer aus seiner Sicht relevanten Teilpopulation vor und zieht diese für die Bewertung heran. Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird nachfolgend begründet.

Studie RATIONALE 306

Die Studie RATIONALE 306 ist eine doppelblinde, multizentrische und abgeschlossene RCT, in die Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score $\geq 5\%$) in Erstlinienbehandlung eingeschlossen wurden. In der Studie wurde der Vergleich von Tislelizumab gegenüber Placebo jeweils in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie untersucht. Für die Chemotherapie standen folgende Therapieoptionen zur Auswahl: Platin (Cisplatin oder Oxaliplatin) + 5-FU, Platin (Cisplatin oder Oxaliplatin) + Capecitabin oder Platin (Cisplatin oder Oxaliplatin) + Paclitaxel. Die Zuteilung der Chemotherapie erfolgte nach Maßgabe des Arztes vor der Randomisierung. Insgesamt wurden 326 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm und 323 in den

Vergleichsarm der Studie randomisiert. Der primäre Endpunkt der Studie ist das Gesamtüberleben.

Vom pU vorgelegte Teilpopulation nicht für die Nutzenbewertung geeignet

Der pU legt Ergebnisse einer Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten vor, die mit Tislelizumab oder Placebo jeweils in Kombination mit Cisplatin + 5-FU behandelt wurden und einen TAP-Score von $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ aufwiesen. Diese Teilpopulation umfasst 13 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 17 im Vergleichsarm.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Zum einen entspricht die Einschränkung der Teilpopulation auf einen TAP-Score von $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ nicht der Vorgabe des G-BA (TAP-Score $\geq 5\%$, keine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und keinen CPS ≥ 10). Zum anderen wurde in der Studie RATIONALE 306 die PD-L1-Expression lediglich mit dem TAP-Score und nicht sowohl mit dem CPS und als auch mit der Tumorzell-PD-L1-Expression bestimmt. Vom pU erfolgt kein Nachweis, dass die von ihm vorgelegte Teilpopulation keine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und keinen CPS ≥ 10 aufweist und somit der Fragestellung 2 zuzuordnen wäre.

Daher kann die vom pU vorgelegte Teilpopulation der Studie RATIONALE 306 nicht für die Nutzenbewertung von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie herangezogen werden.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie.

Tabelle 3: Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie –
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Frage- stellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{b, c}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinientherapie bei Erwachsenen mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore PD-L1 mit einem TAP-Score $\geq 5\%$ exprimieren und			
1	eine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ oder einen CPS ≥ 10 aufweisen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie (Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) oder ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$) oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie (CPS ≥ 10) 	Zusatznutzen nicht belegt
2	keine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und keinen CPS ≥ 10 aufweisen	Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil ^d	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA die Therapieentscheidung u. a. in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression der Tumore getroffen. Die PD-L1-Expression wird mit verschiedenen Methoden ermittelt, darunter die Tumorzell-PD-L1-Expression, der CPS oder der TAP-Score. Tislelizumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen für TAP-Score $\geq 5\%$. Die vorliegende Aufteilung der Fragestellung gemäß G-BA richtet sich – entsprechend der Zulassungsmerkmale der zum Zeitpunkt der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Frage kommenden Wirkstoffe – nach der Tumorzell-PD-L1-Expression oder dem CPS.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht-resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.</p> <p>d. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TAP: Tumour Area Positivity</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.