

## 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 in Kombination mit platin- und fluoropyrimidinbasierter Chemotherapie (im folgenden Tislelizumab + Chemotherapie) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung bei Erwachsenen mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten Human-Epidermal-Growth-Factor-Receptor-2(HER-2)-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, deren Tumore eine Programmed 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 + Chemotherapie

| Fragestellung   | Indikation   | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>   |
|---|--|--|
| Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs und einer Tumor-PD-L1-Expression mit einem TAP-Score (Tumour Area Positivity) von $\geq 5\%$ und  |  |  |
| 1   | einer Tumor-PD-L1-Expression von $\geq 1$ (Combined Positive Score; CPS) <sup>c</sup> zur Erstlinienbehandlung | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS) <math>\geq 5</math>)</li> <li>oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS) <math>\geq 1</math>)</li> </ul>   |
| 2   | einer Tumor-PD-L1-Expression von $< 1$ (Combined Positive Score; CPS) <sup>c</sup> zur Erstlinienbehandlung    | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin + Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Oxaliplatin + Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)</li> <li>oder</li> <li>▪ Cisplatin + 5-Fluorouracil (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)</li> <li>oder</li> <li>▪ Cisplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)</li> <li>oder</li> <li>▪ Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Epirubicin + Cisplatin + 5-Fluorouracil</li> <li>oder</li> <li>▪ Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil</li> <li>oder</li> <li>▪ 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)</li> </ul> |
| <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht-resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.</p> <p>c. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die Therapieentscheidung u. a. in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression der Tumore getroffen. Tislelizumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen für TAP <math>\geq 5\%</math>. 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 – jedoch nach dem CPS. Vom pU ist gemäß G-BA im Dossier für die Nutzenbewertung darzulegen, inwiefern Patientinnen und Patienten, deren Tumore PD-L1 mit einem TAP-Score <math>\geq 5\%</math> exprimieren, der Fragestellung 1 (CPS <math>\geq 1</math>) beziehungsweise der Fragestellung 2 (CPS <math>&lt; 1</math>) zuzuordnen sind.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAP: Tumour Area Positivity</p> |  |  |

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie kurz vor Eingang des Dossiers zum 10.12.2024 gemäß der Darstellung in Tabelle 2 angepasst. Durch diese Anpassung erfolgte die Aufteilung der Population nach Tumor-PD-L1-Expression, woraus sich ergibt, dass eine reine Chemotherapie nur für Patientinnen und Patienten mit einer Tumor-PD-L1-Expression von  $< 1$  (Combined Positive Score [CPS]) eine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt. Für Patientinnen und Patienten mit einer Tumor-PD-L1-Expression von  $\geq 1$  (CPS) ist die zweckmäßige Vergleichstherapie hingegen eine Immunchemotherapie. Gemäß G-BA ist vom pU darzulegen inwiefern die Tumor-PD-L1-Expression entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Tislelizumab (TAP  $\geq 5\%$ ) Fragestellung 1 (CPS  $\geq 1$ ) oder Fragestellung 2 (CPS  $< 1$ ) zuzuordnen ist.

Der pU weicht von der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Er bezieht sich nicht auf die aktuelle zweckmäßige Vergleichstherapie vom 10.12.2024, sondern auf die zweckmäßige Vergleichstherapie aus dem Beratungsgespräch vom 11.04.2024, in der keine Aufteilung der Population nach Tumor-PD-L1-Expression erfolgte. Der pU gibt an, dieser zu folgen und wählt aus den Optionen Oxaliplatin + Capecitabin (unabhängig von der Tumor-PD-L1-Expression nach CPS) aus. Entsprechend legt der pU keine nach Fragestellung getrennten Daten vor und legt auch nicht dar, inwiefern eine Tumor-PD-L1-Expression von TAP  $\geq 5\%$  Fragestellung 1 (CPS  $\geq 1$ ) oder 2 (CPS  $< 1$ ) der vorliegenden Nutzenbewertung zuzuordnen ist. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

### **Ergebnisse**

Der pU bezieht sich wie zuvor beschrieben nicht auf die aktuelle zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA, sondern auf die zweckmäßige Vergleichstherapie aus dem Beratungsgespräch vom 11.04.2024, in der keine Aufteilung der Population nach Tumor-PD-L1-Expression erfolgte. Entsprechend legt der pU keine nach Fragestellung getrennten Daten vor. In seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU die RCT RATIONALE 305 und zieht für seine Bewertung die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einer Tumor-PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von  $\geq 5\%$  aus dieser Studie heran. Die vorgelegten Daten sind für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht geeignet. Im Folgenden wird die Studie RATIONALE 305 beschrieben und die Nichteignung der im Dossier des pU vorgelegten Daten anschließend separat für die Fragestellungen 1 und 2 der vorliegenden Bewertung begründet.

***Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie RATIONALE 305***

Die Studie RATIONALE 305 ist eine abgeschlossene, doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie, in der Tislelizumab mit Placebo – jeweils in Kombination mit platin- und fluoropyrimidinhaltiger Chemotherapie – als Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten HER-2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs verglichen wird. Als Chemotherapieoptionen standen Oxaliplatin + Capecitabin und Cisplatin + 5-Fluorouracil zur Auswahl.

Insgesamt wurden 997 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Tislelizumab + Chemotherapie (N = 501) oder Placebo + Chemotherapie (N = 496) zugeteilt. Der pU zieht für die Nutzenbewertung entsprechend der Zulassung von Tislelizumab die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einer Tumor-PD-L1-Expression von TAP  $\geq 5\%$  heran (N = 274 vs. N = 272).

***Fragestellung 1: keine Daten zum Vergleich von Tislelizumab mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie***

Der G-BA hat für Erwachsene in der Erstlinienbehandlung mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit einer Tumor-PD-L1-Expression von  $\geq 1$  (CPS) (Fragestellung 1) als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Chemoimmuntherapie (Nivolumab oder Pembrolizumab jeweils in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie) in Abhängigkeit des Umfangs der Tumor-PD-L1-Expression festgelegt.

In der vorgelegten Studie RATIONALE 305 erhielten jedoch alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine platin- und fluoropyrimidinbasierte Chemotherapie, Oxaliplatin + Capecitabin oder Cisplatin + 5-Fluorouracil nach Auswahl der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes. Dies entspricht keiner der vom G-BA benannten Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit einer Tumor-PD-L1-Expression  $\geq 1$  (CPS). Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist somit in der Studie RATIONALE 305 für Fragestellung 1 nicht umgesetzt, das heißt, es liegen keine Daten zum Vergleich von Tislelizumab mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor.

***Fragestellung 2: keine Daten zu Patientinnen und Patienten mit Tumor-PD-L1-Expression < 1 (CPS)***

Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst Patientinnen und Patienten, deren Tumor gemäß Zulassung von Tislelizumab PD-L1-positiv mit einem TAP-Score von  $\geq 5\%$  ist, zugleich aber mit CPS  $< 1$  als PD-L1-negativ charakterisiert wird. Nur für diese Patientinnen und Patienten stellt eine reine Chemotherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

In der vom pU vorgelegten Studie RATIONALE 305 haben im Vergleichsarm zwar alle Patientinnen und Patienten eine reine Chemotherapie (Oxaliplatin + Capecitabin oder Cisplatin + 5-Fluorouracil) erhalten. Allerdings liegen für die Patientinnen und Patienten aus der Studie RATIONALE 305 Post-hoc-Auswertungen zum patientenindividuellen TAP- und CPS-Score vor, welche eine hohe Übereinstimmung zwischen TAP- und CPS-Score zeigen (95 %-Übereinstimmung zwischen  $TAP \geq 1$  % und  $CPS \geq 1$ ). Auf Basis der vorliegenden Informationen könnten somit allenfalls einzelne Patientinnen oder Patienten der vom pU vorgelegten Teilpopulation (PD-L1-positiv mit  $TAP \geq 5$  %) Fragestellung 2 (PD-L1-negativ mit  $CPS < 1$ ) der vorliegenden Nutzenbewertung zugeordnet werden. Der weit überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten der vom pU vorgelegten Teilpopulation (mit einer Tumor-PD-L1-Expression von  $TAP \geq 5$  %) entspricht hingegen nicht der Fragestellung 2.

Zudem widerspräche die Konstellation von PD-L1-Positivität mittels TAP-Score bei gleichzeitiger PD-L1-Negativität mittel CPS-Score auch dem Konstruktionsziel des TAP-Scores, da der TAP-Score als eine mit weniger Aufwand auszuwertende Variante des CPS-Scores entwickelt wurde. Eine solche Konstellation stellt somit eher eine theoretische Überlegung dar, die lediglich in Einzelfällen vorliegen kann.

Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung daher nicht geeignet.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tislelizumab + 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 + Chemotherapie.

Tabelle 3: Tislelizumab + Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

| Fragestellung  | Indikation   | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>   | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--|--|---|
| Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs und einer Tumor-PD-L1-Expression mit einem TAP-Score (Tumour Area Positivity) von $\geq 5\%$ und |  |  |   |
| 1  | einer Tumor-PD-L1-Expression von $\geq 1$ (Combined Positive Score; CPS) <sup>c</sup> zur Erstlinienbehandlung | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platin-basierter Kombinationschemotherapie (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS) <math>\geq 5</math>)</li> <li>oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platin-basierter Kombinationschemotherapie (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS) <math>\geq 1</math>)</li> </ul>   | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| 2  | einer Tumor-PD-L1-Expression von $< 1$ (Combined Positive Score; CPS) <sup>c</sup> zur Erstlinienbehandlung    | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin + Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Oxaliplatin + Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)</li> <li>oder</li> <li>▪ Cisplatin + 5-Fluorouracil (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)</li> <li>oder</li> <li>▪ Cisplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)</li> <li>oder</li> <li>▪ Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Epirubicin + Cisplatin + 5-Fluorouracil</li> <li>oder</li> <li>▪ Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin</li> <li>oder</li> <li>▪ Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil</li> <li>oder</li> <li>▪ 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)</li> </ul> | Zusatznutzen nicht belegt                       |

Tabelle 3: Tislelizumab + Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

| Fragestellung   | Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup> | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|------------|--|---|
| <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht-resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.</p> <p>c. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die Therapieentscheidung u. a. in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression der Tumore getroffen. Tislelizumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen für TAP <math>\geq 5\%</math>. 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 – jedoch nach dem CPS. Vom pU ist gemäß G-BA im Dossier für die Nutzenbewertung darzulegen, inwiefern Patientinnen und Patienten, deren Tumore PD-L1 mit einem TAP-Score <math>\geq 5\%</math> exprimieren, der Fragestellung 1 (CPS <math>\geq 1</math>) beziehungsweise der Fragestellung 2 (CPS <math>&lt; 1</math>) zuzuordnen sind.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAP: Tumour Area Positivity</p> |            |  |   |