Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tislelizumab (Tevimbra[®])

BeiGene Germany GmbH

Modul 1 B und C

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 20.12.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-12: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für Tevimbra®	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
Alpha-ID	Alpha-Identifikator
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	Beziehungsweise
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450-Enzym
dl	Deziliter
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (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
Fc	Kristallisierbares Fragment (Fragment, Crystallizable)
G	Magen (Gastric)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastroösophagealer Übergang (Gastroesophageal Junction)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HER2	Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2
HRT	Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy)
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Classification of Disease 10th edition)
IVD	In-vitro-Diagnostikum
kg	Kilogramm
l	Liter

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
mg	Milligramm
mmol	Millimol
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
nPC	nab-Paclitaxel + Carboplatin
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
OSCC	Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Oesophageal Squamous Cell Carcinoma)
PC	Paclitaxel + Carboplatin
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand 1
PP	Platin in Kombination mit Pemetrexed
PZN	Pharmazentralnummer
SCAR	Schwere kutane Nebenwirkung (Severe Cutaneous Adverse Reaction)
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
ULN	Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Modul wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet.

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	BeiGene Germany GmbH
Anschrift:	Theresienhöhe 12 80339 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	BeiGene Ireland Limited
Anschrift:	10 Earlsfort Terrace D02 T380 Dublin 2 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tislelizumab
Handelsname:	Tevimbra®
ATC-Code:	L01FF09
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	45188
Pharmazentralnummer (PZN)	19158287
ICD-10-GM-Code	C34
Alpha-ID	I16702; I17811; I17812; I22628; I22630; I24288; I24594; I24595; I25479; I25480; I30009; I30011; I30012; I30013; I30014; I30015; I30019; I30020; I30021; I30022; I30023; I30024; I30025; I67012; I74254; I74342; I102593; I102594; I102595; I105745; I105746; I105747; I109558; I110813; I111139; I111154; I111155; I116362; I116363; I116392; I116690; I116693
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>Tevimbra[®] in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht-plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) mit PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-positive Mutationen bei erwachsenen Patienten, die:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie in Frage kommen oder • ein metastasiertes NSCLC haben. 	08.07.2024	B
<p>Tevimbra[®] in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie in Frage kommen, oder • ein metastasiertes NSCLC haben. 	08.07.2024	C
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Tislelizumab wurde für die Indikationen zum NSCLC am 19.04.2024 zunächst unter dem Markennamen Tizveni[®] zugelassen, aber nicht in Verkehr gebracht. Am 05.07.2024 erfolgte die Rücknahme der Zulassung von Tizveni[®]. Am 08.07.2024 erfolgte die Zulassung der Europäischen Arzneimittel-Agentur für die oben genannten Indikationen zum NSCLC unter dem Markennamen Tevimbra[®]. Tislelizumab wird für alle Anwendungsgebiete nur unter dem Markennamen Tevimbra[®] in Verkehr gebracht.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Tevimbra [®] als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus (Oesophageal Squamous Cell Carcinoma, OSCC) nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten.	15.09.2023
Tevimbra [®] als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) nach vorheriger platinbasierter Therapie bei erwachsenen Patienten. Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC sollen vor der Behandlung mit Tislelizumab ebenfalls zielgerichtete Therapien erhalten haben.	08.07.2024
Tevimbra [®] in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus (Oesophageal Squamous Cell Carcinoma, OSCC) bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von $\geq 5\%$ aufweisen.	25.11.2024

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>Tevimbra® in Kombination mit platin- und fluoropyrimidinbasierter Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten HER-2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (Gastric or Gastroesophageal Junction, G/GEJ) bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von $\geq 5\%$ aufweisen.</p>	25.11.2024
<p>Tislelizumab wurde für die Indikationen zum NSCLC am 19.04.2024 zunächst unter dem Markennamen Tizveni® zugelassen, aber nicht in Verkehr gebracht. Am 05.07.2024 erfolgte die Rücknahme der Zulassung von Tizveni®. Am 08.07.2024 erfolgte die Zulassung der Europäischen Arzneimittel-Agentur für die oben genannten Indikationen zum NSCLC unter dem Markennamen Tevimbra®. Tislelizumab wird für alle Anwendungsgebiete nur unter dem Markennamen Tevimbra® in Verkehr gebracht. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-plattenepitheliale NSCLC mit PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-positive Mutationen in Erstlinienbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab als Monotherapie oder • Atezolizumab als Monotherapie oder • Cemiplimab als Monotherapie oder • Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie^c oder • Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie^c oder • Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin^c oder • Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin^c

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	<p>Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepitheliale NSCLC in Erstlinienbehandlung:</p> <p><u>Teilpopulation A</u> Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, plattenepitheliale NSCLC, die nicht für eine chirurgische Resektion oder platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen, oder mit metastasiertem plattenepitheliale NSCLC, mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, ohne therapierbare genetische Alterationen; Erstlinientherapie</p> <p><u>Teilpopulation B</u> Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, plattenepitheliale NSCLC, die nicht für eine chirurgische Resektion oder platinbasierte Radiochemotherapie infrage kommen, oder mit metastasiertem plattenepitheliale NSCLC, mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$, ohne therapierbare genetische Alterationen; Erstlinientherapie</p>	<p><u>Teilpopulation A</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab als Monotherapie oder • Atezolizumab als Monotherapie oder • Cemiplimab als Monotherapie oder • Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie^c oder • Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel^c <p><u>Teilpopulation B</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel^c oder • Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen) oder • Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie^c oder • Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum^d oder • Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel^c

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.</p> <p>c: Nur für Patienten mit ECOG-PS 0 – 1</p> <p>d: Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</p> <p>e: Nur für Patienten mit ECOG-PS 2</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Anwendungsgebiet B

Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) basiert auf dem Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 22.02.2023 und dessen Niederschrift (Vorgangsnummer: 2022-B-328).

Es liegt keine direkt vergleichende Studie gegenüber einer vom G-BA festgelegten zVT vor. Daher werden aus Gründen der Transparenz Daten zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie RATIONALE 304 auf Grundlage der Studienberichte supportiv als beste verfügbare Evidenz dargestellt. Die Studie RATIONALE 304 ist eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische, Open-Label Phase-III-Studie. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin) und Pemetrexed gegenüber platinhaltiger Chemotherapie in Kombination mit Pemetrexed als Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten (Stadium IIIB oder IV) nicht-plattenepithelialen NSCLC zu vergleichen.

Anwendungsgebiet C

Die Festlegung der zVT basiert auf dem Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 22.02.2023 und dessen Niederschrift (Vorgangsnummer: 2022-B-329).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es liegt keine direkt vergleichende Studie gegenüber einer vom G-BA festgelegten zVT vor. Daher werden aus Gründen der Transparenz Daten zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie RATIONALE 307 auf Grundlage der Studienberichte supportiv als beste verfügbare Evidenz dargestellt. Die Studie RATIONALE 307 ist eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische, Open-Label Phase-III-Studie. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin oder mit nab-Paclitaxel und Carboplatin gegenüber Paclitaxel und Carboplatin als Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten plattenepithelialen NSCLC zu vergleichen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Anwendungsgebiet B

Im Rahmen der systematischen Recherchen gemäß den Vorgaben des G-BA konnte keine relevante Studie identifiziert werden, die eine Ableitung des Zusatznutzens gemäß der vom G-BA festgelegten zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet erlaubt.

Der medizinische Nutzen von Tislelizumab für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-plattenepitheliale NSCLC mit Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1)-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne epidermale Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)- oder anaplastische Lymphomkinase (ALK)-positive Mutationen in Erstlinienbehandlung wurde im europäischen Zulassungsverfahren durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) bestätigt.

Im vorliegenden Dossier wird aus Gründen der Transparenz der medizinische Nutzen von Tislelizumab anhand der Daten der Zulassungsstudie RATIONALE 304 als beste verfügbare Evidenz supportiv dargestellt. In der randomisierten, kontrollierten, multizentrischen, Open-Label Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin) und Pemetrexed (Tislelizumab + PP-Studienarm) gegenüber einer platinhaltigen Chemotherapie in Kombination mit Pemetrexed (PP-Studienarm) untersucht.

Effektives klinisches Ansprechen mit Tislelizumab

Tislelizumab in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie verlängert das Gesamtüberleben bei Patienten mit nicht-plattenepitheliale NSCLC in Erstlinienbehandlung. In der Studie RATIONALE 304 war das mediane Gesamtüberleben bei Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ im Tislelizumab + PP-Studienarm mit 41,9 Monaten statistisch signifikant länger als im PP-Studienarm mit 13,1 Monaten. Darüber hinaus führte die Behandlung mit Tislelizumab + PP auch zu einem statistisch signifikant längeren progressionsfreien Überleben bei Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$. Die gute Wirksamkeit von Tislelizumab war unabhängig vom Krankheitsstadium. Sowohl für Patienten mit Krankheitsstadium IIIB als auch für Patienten mit Krankheitsstadium IV konnte ein vergleichbarer Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens für Tislelizumab gezeigt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

werden. Die objektive Ansprechrate war im Tislelizumab + PP-Studienarm mit 73,0 % ebenfalls deutlich höher als im PP-Studienarm mit 41,7 %.

Reduktion der Symptomlast und Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit Tislelizumab

Die Behandlung mit Tislelizumab reduziert die Symptomlast und verbessert die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit nicht-plattenepitheliale NSCLC in Erstlinienbehandlung. Unter einer Behandlung mit Tislelizumab + PP zeigten sich gegenüber einer Behandlung mit platinhaltiger Chemotherapie und Pemetrexed statistisch signifikante Vorteile in der Reduktion von Schmerzen (Brust) und Husten gemessen anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer (EORTC QLQ-LC13) zu Woche 18. Auch die Symptome Hämoptoe, Dysphagie, Dyspnoe, Schmerzen (Arm/Schulter) und periphere Neuropathie haben unter einer Behandlung mit Tislelizumab + PP im Vergleich zur Baseline abgenommen. Mit der Reduktion der Symptomlast durch die Behandlung mit Tislelizumab + PP geht auch eine Verbesserung der Lebensqualität einher. In der RATIONALE 304 konnte für Tislelizumab + PP im Vergleich zu PP eine statistische signifikante Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) zu Woche 18 gezeigt werden.

Gutes Sicherheitsprofil von Tislelizumab

In der Studie RATIONALE 304 konnte für Tislelizumab in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie und Pemetrexed zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-plattenepitheliale NSCLC ein gutes Sicherheitsprofil nachgewiesen werden. Das Sicherheitsprofil entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Programmed Cell Death 1 (PD-1)-Inhibitoren in Kombination mit einer Chemotherapie. Auch bei einer längeren Nachbeobachtungszeit bis zum Studienabschluss wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Anwendungsgebiet C

Im Rahmen der systematischen Recherchen gemäß den Vorgaben des G-BA konnte keine relevante Studie identifiziert werden, die eine Ableitung des Zusatznutzens gemäß der vom G-BA festgelegten zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet erlaubt.

Der medizinische Nutzen von Tislelizumab für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepitheliale NSCLC in Erstlinienbehandlung wurde im europäischen Zulassungsverfahren durch die EMA bestätigt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im vorliegenden Dossier wird aus Gründen der Transparenz der medizinische Nutzen von Tislelizumab anhand der Daten der Zulassungsstudie RATIONALE 307 als beste verfügbare Evidenz supportiv dargestellt. In der randomisierten, kontrollierten, multizentrischen, Open-Label Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel (Tislelizumab + PC-Studienarm) oder nab-Paclitaxel (Tislelizumab + nPC-Studienarm) im Vergleich zu Carboplatin und Paclitaxel (PC-Studienarm) untersucht.

Effektives klinisches Ansprechen mit Tislelizumab

Tislelizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel verlängert das Gesamtüberleben bei Patienten mit plattenepithelalem NSCLC in Erstlinienbehandlung. In der Studie RATIONALE 307 war das mediane Gesamtüberleben bei Patienten im Tislelizumab + PC-Studienarm mit 26,1 Monaten statistisch signifikant länger als im PC-Studienarm mit 19,4 Monaten. Auch für die Patienten im Tislelizumab + nPC-Studienarm zeigte sich mit einem medianen Gesamtüberleben von 23,3 Monaten ein numerischer Vorteil gegenüber dem PC-Studienarm. Darüber hinaus führte die Behandlung mit Tislelizumab + PC und Tislelizumab + nPC auch zu einem statistisch signifikant längeren progressionsfreien Überleben bei Patienten mit plattenepithelalem NSCLC. Patienten, die ein Therapieschema mit Tislelizumab erhielten, hatten ein längeres progressionsfreies Überleben (Tislelizumab + PC-Studienarm: 7,7 Monate; Tislelizumab + nPC-Studienarm: 9,5 Monate) als Patienten mit alleiniger Chemotherapie (PC-Studienarm: 5,5 Monate). Die objektive Ansprechrates war im Tislelizumab + PC-Studienarm mit 74,2 % und im Tislelizumab + nPC-Studienarm mit 73,9 % ebenfalls deutlich höher als im PC-Studienarm mit 47,9 %.

Reduktion der Symptomlast und Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit Tislelizumab

Die Behandlung mit Tislelizumab reduziert die Symptomlast und verbessert die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit plattenepithelalem NSCLC in Erstlinienbehandlung. Unter einer Behandlung mit Tislelizumab + PC und Tislelizumab + nPC zeigten sich gegenüber einer Behandlung mit Carboplatin und Pemetrexed überwiegend numerische Vorteile insbesondere in der Reduktion von Husten, Dyspnoe und Hämoptoe gemessen anhand des EORTC QLQ-LC13 zu Woche 12. Auch die Symptome Schmerzen (Brust), Dysphagie und Schmerzen (Arm/Schulter) haben unter einer Behandlung mit Tislelizumab + PC und Tislelizumab + nPC im Vergleich zur Baseline abgenommen. Mit der Reduktion der Symptomlast durch die Behandlung mit Tislelizumab + PC und Tislelizumab + nPC geht auch eine Verbesserung der Lebensqualität einher. In der Studie RATIONALE 307 konnte für Tislelizumab + PC und Tislelizumab + nPC jeweils im Vergleich zu PC ein numerischer Vorteil bei der Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 zu Woche 12 gezeigt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gutes Sicherheitsprofil von Tislelizumab

In der Studie RATIONALE 307 konnte für Tislelizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepitheliale NSCLC ein gutes Sicherheitsprofil nachgewiesen werden. Das Sicherheitsprofil entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von PD-1-Inhibitoren in Kombination mit einer Chemotherapie. Auch bei einer längeren Nachbeobachtungszeit bis zum Studienabschluss wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-plattenepitheliale NSCLC mit PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-positive Mutationen in Erstlinienbehandlung	Nein
C	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepitheliale NSCLC in Erstlinienbehandlung	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Anwendungsgebiet B

Für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-plattenepitheliale NSCLC mit PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-positive Mutationen in Erstlinienbehandlung zeigen sich in der Gesamtschau Vorteile für die Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie und Pemetrexed gegenüber einer Behandlung mit platinhaltiger Chemotherapie und Pemetrexed.

Aufgrund mangelnder zugelassener Therapieoptionen können daher besonders Patienten im lokal fortgeschrittenen Stadium maßgeblich von dieser neuen Behandlungsoption profitieren. Zudem steht Tislelizumab für Patienten im metastasierten Stadium als zusätzliche Therapiealternative zur Verfügung und erlaubt es somit, bestmöglich auf die Bedürfnisse der Patienten durch ein individuell passendes Therapieangebot einzugehen.

Für Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ist im Allgemeinen keine kurative Therapie angezeigt. Die Therapie erfolgt palliativ mit dem Ziel, die Symptome zu lindern, die Lebensqualität zu erhalten, ein Tumorsprechen zu erzielen und damit das Gesamtüberleben zu verlängern.

Tislelizumab deckt den bestehenden therapeutischen Bedarf bei Patienten mit nicht-plattenepitheliale NSCLC durch folgende Eigenschaften:

- Effektives klinisches Ansprechen
 - Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens
 - Höhere objektive Ansprechraten
- Reduktion der Symptomlast (insbesondere Brustschmerz und Husten)
- Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- Gutes Sicherheitsprofil

Anwendungsgebiet C

Für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepitheliale NSCLC in Erstlinienbehandlung zeigen sich in der Gesamtschau Vorteile für die Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber einer alleinigen Behandlung mit Carboplatin und Paclitaxel.

Aufgrund mangelnder zugelassener Therapieoptionen können daher besonders Patienten im lokal fortgeschrittenen Stadium maßgeblich von dieser neuen Behandlungsoption profitieren. Zudem steht Tislelizumab für Patienten im metastasierten Stadium als zusätzliche Therapiealternative zur Verfügung und erlaubt es somit, bestmöglich auf die Bedürfnisse der Patienten durch ein individuell passendes Therapieangebot einzugehen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ist im Allgemeinen keine kurative Therapie angezeigt. Die Therapie erfolgt palliativ mit dem Ziel, die Symptome zu lindern, die Lebensqualität zu erhalten, ein Tumorsprechen zu erzielen und damit das Gesamtüberleben zu verlängern.

Tislelizumab deckt den bestehenden therapeutischen Bedarf bei Patienten mit plattenepithelalem NSCLC durch folgende Eigenschaften:

- Effektives klinisches Ansprechen
 - Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens
 - Höhere objektive Ansprechrates
- Reduktion der Symptomlast (insbesondere Husten)
- Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- Gutes Sicherheitsprofil

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das NSCLC ist eine maligne Erkrankung der Lunge und repräsentiert primär pulmonale epitheliale Malignome. Lungenkarzinome stellen bei Männern die häufigste und bei Frauen die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache dar. Mit einer niedrigen relativen 5-Jahres-Überlebensrate von rund 25 % bei Frauen und 19 % bei Männern gehören Lungenkarzinome zu den prognostisch ungünstigen Tumoren. Histologisch wird das Lungenkarzinom in die kleinzellige (Small Cell Lung Cancer, SCLC) und die nicht-kleinzellige (NSCLC) Form unterteilt, wobei das NSCLC ca. 80 % aller Lungenkarzinome umfasst. Im frühen Stadium verläuft die Erkrankung häufig symptomlos, sodass die Erkrankung zumeist erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird, wenn bereits Beschwerden auftreten. Durch die lokale Ausbreitung des Tumors weisen die Patienten oft Symptome auf, die in Folge einer fortgeschrittenen Primärerkrankung oder Metastasierung auftreten. Die lokale Ausbreitung des Tumors kann die charakteristischen Symptome wie Husten, Bluthusten (Hämoptyse), Atemnot (Dyspnoe) und Thoraxschmerzen verursachen.

Anwendungsgebiet B

Die Zielpopulation umfasst Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-plattenepithelalem NSCLC mit PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-positive Mutationen in Erstlinienbehandlung.

Anwendungsgebiet C

Die Zielpopulation umfasst Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelalem NSCLC in Erstlinienbehandlung.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium existiert keine kurative Therapie. Die palliative Therapie verfolgt das Ziel, die Symptome zu lindern, die Lebensqualität zu erhalten, ein Tumoransprechen zu erzielen und damit das Gesamtüberleben zu verlängern. Als Therapieoptionen stehen eine Operation, Bestrahlung und die systemische Therapie zur Verfügung. Die Therapieentscheidung bei der Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC sollte unter Berücksichtigung von Krankheitsstadium, möglichen Vortherapien, dem Allgemeinzustand, Komorbiditäten und der Patientenpräferenz erfolgen. Chemotherapien zeigen bei fortgeschrittenen NSCLC nur geringe Erfolge. Obwohl sich die Behandlungsoptionen für Patienten mit NSCLC im metastasierten Stadium in den letzten Jahren durch die Einführung verschiedener Immuncheckpoint-Inhibitoren erweitert haben, besteht ein anhaltend hoher Bedarf, das Therapiespektrum zu verbessern, um individuell auf die therapeutischen Bedürfnisse der Patienten eingehen zu können.

Tislelizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1-Antikörper, der durch eine modifizierte Region des kristallisierbaren Fragments (Fragment, Crystallizable, Fc) zu einer verminderten antikörperabhängigen zellvermittelten Phagozytose der T-Zellen führt und im Vergleich zu Pembrolizumab und Nivolumab eine niedrigere Dissoziationsrate und eine höhere Halbwertszeit aufweist.

Anwendungsgebiet B

Bei Patienten mit NSCLC im lokal fortgeschrittenen und metastasierten Stadium (IIIB bis IV) mit nicht-plattenepithelialer Histologie besteht trotz ständiger Verbesserung systemischer Therapieoptionen und Erweiterung des Therapiespektrums in der Erstlinientherapie eine anhaltend ungünstige Krankheitsprognose. Den Patienten soll ein individuell passendes Therapiekonzept ermöglicht werden. Daher besteht ein anhaltend hoher Bedarf, das Therapiespektrum für Patienten mit NSCLC im lokal fortgeschrittenen und metastasierten Stadium zu verbessern, um individuell auf die therapeutischen Bedürfnisse der Patienten eingehen zu können.

Tislelizumab erweitert das Therapiespektrum für eine systemische Erstlinientherapie von Patienten mit NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ und keine positiven Mutationen des EGFR oder der ALK aufweisen. Aufgrund mangelnder zugelassener Therapieoptionen können besonders Patienten im lokal fortgeschrittenen Stadium maßgeblich von dieser neuen Behandlungsoption profitieren. Zudem steht Tislelizumab für Patienten im metastasierten Stadium als zusätzliche Therapiealternative zur Verfügung und erlaubt es somit, bestmöglich auf die Bedürfnisse der Patienten durch ein individuell passendes Therapieangebot einzugehen. Tislelizumab deckt somit den anhaltend hohen therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Anwendungsgebiet C

Bei Patienten mit NSCLC im lokal fortgeschrittenen und metastasierten Stadium (IIIB bis IV) mit plattenepithelialer Histologie besteht trotz ständiger Verbesserung systemischer Therapieoptionen und Erweiterung des Therapiespektrums in der Erstlinientherapie eine anhaltend ungünstige Krankheitsprognose. Zudem ist das Therapiespektrum in der Erstlinie für Patienten mit NSCLC mit plattenepithelialer Histologie stark begrenzt. Den Patienten soll ein individuell passendes Therapiekonzept ermöglicht werden. Daher besteht ein anhaltend hoher Bedarf, das Therapiespektrum für Patienten mit NSCLC im lokal fortgeschrittenen und metastasierten Stadium zu verbessern, um individuell auf die therapeutischen Bedürfnisse der Patienten eingehen zu können.

Tislelizumab erweitert das Therapiespektrum für eine systemische Erstlinientherapie unabhängig vom PD-L1-Status von Patienten mit NSCLC mit plattenepithelialer Histologie. Aufgrund mangelnder zugelassener Therapieoptionen können daher besonders Patienten im lokal fortgeschrittenen Stadium maßgeblich von dieser neuen Behandlungsoption profitieren. Zudem steht Tislelizumab für Patienten im metastasierten Stadium als zusätzliche Therapiealternative zur Verfügung und erlaubt es somit, bestmöglich auf die Bedürfnisse der Patienten einzugehen. Tislelizumab deckt somit den anhaltend hohen therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
B	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-plattenepitheliale NSCLC mit PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-positive Mutationen in Erstlinienbehandlung	2.698 – 5.347	
C	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepitheliale NSCLC in Erstlinienbehandlung	7.240 – 12.908	PD-L1-Expression $\geq 50\%$: 1.933 – 3.622
			PD-L1-Expression $< 50\%$: 5.307 – 9.286
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
B	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-plattenepitheliale NSCLC mit PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-positive Mutationen in Erstlinienbehandlung	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-plattenepitheliale NSCLC mit PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-positive Mutationen in Erstlinienbehandlung	Zusatznutzen nicht belegt	2.698 – 5.347	
C	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepitheliale NSCLC in Erstlinienbehandlung	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepitheliale NSCLC in Erstlinienbehandlung	Zusatznutzen nicht belegt	7.240 – 12.908	PD-L1-Expression $\geq 50\%$: 1.933 – 3.622
					PD-L1-Expression $< 50\%$: 5.307 – 9.286
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-plattenepithelialem NSCLC mit PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-positive Mutationen in Erstlinienbehandlung	<u>Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin</u> 101.481,91 € – 101.591,82 € <u>Tislelizumab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin</u> 106.114,30 € – 106.169,05 €
C	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem NSCLC in Erstlinienbehandlung	<u>Tislelizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel</u> 104.102,46 € <u>Tislelizumab in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel</u> 133.240,32 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
B	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-plattenepitheliale NSCLC mit PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-positive Mutationen in Erstlinienbehandlung	Pembrolizumab als Monotherapie	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-plattenepitheliale NSCLC mit PD-L1-Expression auf $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-positive Mutationen in Erstlinienbehandlung	90.921,96 € – 91.791,96 €	
		Atezolizumab als Monotherapie		69.507,78 € – 74.201,78 €	
		Cemiplimab als Monotherapie		72.745,05 €	
		Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie		Nivolumab + Ipilimumab + Pemetrexed ^c + Cisplatin ^c	139.018,02 € – 139.027,39 €
				Nivolumab + Ipilimumab + Pemetrexed ^c + Carboplatin ^c	139.666,54 € – 139.672,57 €
		Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie		Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin	115.529,63 € – 116.509,54 €
				Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin	121.914,03 € – 122.838,78 €
		Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel ^d und Carboplatin ^d		116.137,46 € – 119.494,61 €	
Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel ^d und Carboplatin ^d	82.868,26 € – 89.548,50 €				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
C	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepitheliale NSCLC in Erstlinienbehandlung	Pembrolizumab als Monotherapie	Teilpopulation A	90.921,96 € – 91.791,96 €	
		Atezolizumab als Monotherapie	Teilpopulation A Teilpopulation B ^e	69.507,78 € – 74.201,78 €	
		Cemiplimab als Monotherapie	Teilpopulation A ^b	72.745,05 €	
		Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie	Teilpopulation A ^b Teilpopulation B ^b	Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin ^c + Paclitaxel ^c 139.450,95 €	
		Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel	Teilpopulation A ^b Teilpopulation B ^b	119.902,19 € – 120.772,19 €	
		Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel	Teilpopulation A ^b Teilpopulation B ^b	149.040,05 € – 149.910,05 €	
		Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum	Teilpopulation B ^f	Carboplatin + Vinorelbin	18.550,11 € – 19.519,60 €
				Carboplatin + Gemcitabin	22.031,53 €
				Carboplatin + Docetaxel	20.616,22 €
				Carboplatin + Paclitaxel	28.980,23 €
Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel	Teilpopulation B ^f	58.118,09 €			
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Nur für Patienten mit ECOG-PS 0 – 1 c: Die Behandlung mit Pemetrexed, Paclitaxel, Cisplatin bzw. Carboplatin erfolgt für 2 Zyklen. d: Die Behandlung mit Carboplatin und Paclitaxel bzw. nab-Paclitaxel erfolgt für 4 – 6 Zyklen. e: Nur für Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen. f: Nur für Patienten mit ECOG-PS 2 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

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

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

Tabelle 1-12: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für Tevimbra®

Immunvermittelte Nebenwirkung	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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad¹	Behandlungsmodifikation für Tevimbra®
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/Fachärzten ausgeschlossen wurde.
	Bestätigte SCARs, einschließlich SJS oder TEN	Dauerhaft absetzen
Kolitis	Grad 2 oder 3	Aussetzen ^{2,3}
	Wiederkehrender Grad 3; Grad 4	Dauerhaft absetzen ³
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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad¹	Behandlungsmodifikation für Tevimbra[®]
	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
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 $3 \times$ Baseline oder $> 1,5$ bis $3 \times$ ULN)	Aussetzen ^{2,3}
	Grad 3 (Kreatinin $> 3 \times$ Baseline oder > 3 bis $6 \times$ ULN) oder Grad 4 (Kreatinin $> 6 \times$ 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 ($> 2 \times$ 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 %.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad ¹	Behandlungsmodifikation für Tevimbra®
	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> <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 möglichen auftretenden Nebenwirkungen überwacht werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.