

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Tislelizumab (Tevimbra<sup>®</sup>)*

BeiGene Germany GmbH

## **Modul 1 D**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 20.12.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
1.1 Administrative Informationen .....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	29
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	32
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	34

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Tislelizumab – Patienten mit PD-L1-Expression < 1 % der Studie RATIONALE 303 ...	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	32
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	33
Tabelle 1-13: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für Tevimbra® .....	34

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
Alpha-ID	Alpha-Identifikator
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	Beziehungsweise
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450-Enzym
dl	Deziliter
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
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5-Dimensions Visual Analogue Scale
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
HR	Hazard Ratio
HRT	Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy)
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Classification of Disease 10th edition)
kg	Kilogramm

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
mg	Milligramm
MID	Kleinster relevanter Unterschied (Minimal Important Difference)
mmol	Millimol
MWD	Mittelwertdifferenz
n	Anzahl der Patienten mit einem Ereignis pro Studienarm
N	Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NE	Nicht berechenbar (Not Estimable)
NR	Nicht erreicht (Not Reached)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
OSCC	Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Oesophageal Squamous Cell Carcinoma)
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko
SCAR	Schwere kutane Nebenwirkung (Severe Cutaneous Adverse Reaction)
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
UE	Unerwünschte Ereignisse
ULN	Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)
vs.	Versus

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	BeiGene Germany GmbH
<b>Anschrift:</b>	Theresienhöhe 12 80339 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	BeiGene Ireland Limited
<b>Anschrift:</b>	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

<b>Wirkstoff:</b>	Tislelizumab
<b>Handelsname:</b>	Tevimbra®
<b>ATC-Code:</b>	L01FF09
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	45188
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	19158287
<b>ICD-10-GM-Code</b>	C34
<b>Alpha-ID</b>	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

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

*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)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
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® 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 $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-positive Mutationen bei erwachsenen Patienten, die: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie in Frage kommen oder</li> <li>• ein metastasiertes NSCLC haben.</li> </ul>	08.07.2024
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: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie in Frage kommen, oder</li> <li>• ein metastasiertes NSCLC haben.</li> </ul>	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
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.	25.11.2024

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

### 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 <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
D	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Docetaxel</u><sup>c</sup></li> <li>oder</li> <li>• Pemetrexed<sup>d</sup></li> <li>oder</li> <li>• Nivolumab</li> <li>oder</li> <li>• Pembrolizumab<sup>e</sup></li> <li>oder</li> <li>• Atezolizumab</li> <li>oder</li> <li>• Docetaxel in Kombination mit Nintedanib<sup>c, f</sup></li> </ul>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.                      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 Unterstreichung zu markieren.                      c: Nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren                      d: Nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie                      e: Nur für Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 1 %)                      f: Adenokarzinom-Histologie                      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)*

Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) basiert auf dem Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 09.02.2022 und dessen Niederschrift (Vorgangsnummer: 2021-B-426).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die BeiGene Germany GmbH folgt der vom G-BA benannten zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet von Tislelizumab.

Der G-BA beschränkt die genannte zVT Docetaxel auf Patienten mit Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1)-negativen Tumoren. Für diese Patientenpopulation (PD-L1-Expression < 1 %) erfolgte die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens mithilfe von Daten der randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie RATIONALE 303, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab gegenüber Docetaxel verglichen wird.

### 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)*

Der medizinische Nutzen von Tislelizumab hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens für die Behandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) nach vorheriger platinbasierter Therapie von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) festgestellt und bestätigt.

Im vorliegenden Dossier erfolgt die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel auf Grundlage der Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten, multizentrischen, Open-Label Phase-III-Studie RATIONALE 303.

In Tabelle 1-7 werden Ergebnisse sowie die Aussagesicherheit und das Ausmaß zum medizinischen Zusatznutzen von Tislelizumab hinsichtlich der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit für Patienten mit PD-L1-Expression < 1 % auf den Tumorzellen zusammengefasst.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Tislelizumab – Patienten mit PD-L1-Expression &lt; 1 % der Studie RATIONALE 303

Nutzen- dimension / Endpunkt	Tislelizumab		Docetaxel		Tislelizumab vs. Docetaxel	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>c</sup>	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>c</sup>	Effektschätzer [95 %-KI] <sup>d, e, f, g</sup> p-Wert	
<b>Mortalität (ITT-Analyseset) – Patienten mit PD-L1 Expression &lt; 1 %</b>						
OS	166/214 (77,6)	15,4 [13,24; 18,23]	82/103 (79,6)	11,7 [8,77; 14,88]	HR: 0,791 [0,606; 1,032] 0,0838	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität (ITT-Analyseset) – Patienten mit PD-L1 Expression &lt; 1 %</b>						
PFS	192/214 (89,7)	2,3 [2,14; 4,04]	81/103 (78,6)	2,9 [2,14; 4,17]	HR: 0,851 [0,652; 1,112] 0,2318	Zusatznutzen nicht belegt
ORR	21/214 (9,8)	-	5/103 (4,9)	-	RR: 2,005 [0,771; 5,216] 0,1417	Zusatznutzen nicht belegt
EQ-5D VAS	<i>Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 15 Punkte)</i>					Zusatznutzen nicht belegt
	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>					
	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
EORTC QLQ-C30 (Symptom- skalen)	<i>Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>					Zusatznutzen nicht belegt
	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>					
	<i>Fatigue</i>					
	195/214	-	84/103	-	<b>MWD: -4,75</b> <b>[-9,35; -0,16]</b> <b>0,0428</b> Hedges' g: -0,34 [-0,68; -0,01]	
	<i>Dyspnoe</i>					
	194/214	-	84/103	-	<b>MWD: -5,71</b> <b>[-10,88; -0,53]</b> <b>0,0308</b> Hedges' g: -0,38 [-0,73; -0,03]	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension / Endpunkt	Tislelizumab		Docetaxel		Tislelizumab vs. Docetaxel	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>c</sup>	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>c</sup>	Effektschätzer [95 %-KI] <sup>d, e, f, g</sup> p-Wert		
EORTC QLQ-LC13	<i>Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>						Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
	<i>Alopezie</i>						
	13/214 (6,1)	NR [NE; NE]	48/103 (46,6)	2,1 [0,9; 2,8]	<b>HR: 0,046</b> <b>[0,022; 0,096]</b> <b>&lt; 0,0001</b>		
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>						
	<i>Alopezie</i>						
	195/214	-	84/103	-	<b>MWD: -37,49</b> <b>[-42,60; -32,38]</b> <b>&lt; 0,0001</b> <b>Hedges' g: -2,56</b> <b>[-3,00; -2,12]</b>		
	<i>Husten</i>						
	195/214	-	84/103	-	<b>MWD: -9,43</b> <b>[-15,16; -3,70]</b> <b>0,0014</b> <b>Hedges' g: -0,60</b> <b>[-0,96; -0,23]</b>		
<i>Periphere Neuropathie</i>							
195/214	-	84/103	-	<b>MWD: -5,67</b> <b>[-9,37; -1,97]</b> <b>0,0029</b> <b>Hedges' g: -0,56</b> <b>[-0,92; -0,19]</b>			
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (ITT-Analyseset) – Patienten mit PD-L1 Expression &lt; 1 %</b>							
EORTC QLQ-C30 (Funktions- skalen und allgemeiner Gesundheits- zustand)	<i>Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>						Zusatznutzen nicht belegt
	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede						
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>						
	<i>Soziale Funktion</i>						
	195/214	-	84/103	-	<b>MWD: 6,72</b> <b>[1,47; 11,96]</b> <b>0,0123</b> <b>Hedges' g: 0,44</b> <b>[0,09; 0,78]</b>		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension / Endpunkt	Tislelizumab		Docetaxel		Tislelizumab vs. Docetaxel	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>c</sup>	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>c</sup>	Effektschätzer [95 %-KI] <sup>d, e, f, g</sup> p-Wert		
<b>Sicherheit (Safety-Analyseset) – Patienten mit PD L1 Expression &lt; 1 %</b>							
<i>Gesamtraten</i>							
UE unabhängig vom Schweregrad	209/213 (98,1)	0,5 [0,4; 0,7]	95/98 (96,9)	0,2 [0,1; 0,3]	<b>HR: 0,373</b> <b>[0,286; 0,487]</b> <b>&lt; 0,0001</b>	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	91/213 (42,7)	16,4 [10,7; 21,7]	71/98 (72,4)	0,3 [0,3; 1,0]	<b>HR: 0,253</b> <b>[0,181; 0,353]</b> <b>&lt; 0,0001</b>	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
SUE	72/213 (33,8)	22,4 [16,6; 48,2]	26/98 (26,5)	NR [NE; NE]	HR: 0,866 [0,546; 1,373] 0,5487	Zusatznutzen nicht belegt	
Therapie- abbruch aufgrund von UE	23/213 (10,8)	NR [NE; NE]	13/98 (13,3)	NR [NE; NE]	HR: 0,590 [0,293; 1,185] 0,1342	Zusatznutzen nicht belegt	
<i>SOC und PT</i>							
UE unabhängig vom Schweregrad	<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>						
	72/213 (33,8)	NR [13,4; NE]	69/98 (70,4)	0,7 [0,3; 1,0]	<b>HR: 0,236</b> <b>[0,166; 0,336]</b> <b>&lt; 0,0001</b>	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
	<i>PT Anämie</i>						
	59/213 (27,7)	NR [16,6; NE]	47/98 (48,0)	4,6 [1,7; 20,8]	<b>HR: 0,372</b> <b>[0,249; 0,556]</b> <b>&lt; 0,0001</b>		
	<i>PT Febrile Neutropenie</i>						
	0/213 (0,0)	NR [NE; NE]	16/98 (16,3)	NR [NE; NE]	<b>RR: 0,014</b> <b>[0,001; 0,231]</b> <b>0,0028</b>		
	<i>PT Leukopenie</i>						
	9/213 (4,2)	NR [NE; NE]	30/98 (30,6)	NR [7,2; NE]	<b>HR: 0,087</b> <b>[0,038; 0,199]</b> <b>&lt; 0,0001</b>		
	<i>PT Neutropenie</i>						
5/213 (2,3)	NR [NE; NE]	29/98 (29,6)	NR [NE; NE]	<b>HR: 0,051</b> <b>[0,018; 0,145]</b> <b>&lt; 0,0001</b>			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension / Endpunkt	Tislelizumab		Docetaxel		Tislelizumab vs. Docetaxel	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>c</sup>	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>c</sup>	Effektschätzer [95 %-KI] <sup>d, e, f, g</sup> p-Wert		
UE unabhängig vom Schweregrad	<i>SOC Endokrine Erkrankungen</i>						
	35/213 (16,4)	NR [37,0; NE]	0/98 (0,0)	NR [NE; NE]	<b>RR: 32,846</b> [2,036; 530,011] <b>0,0139</b>	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
	<i>PT Hypothyreose</i>						
	28/213 (13,1)	NR [30,4; NE]	0/98 (0,0)	NR [NE; NE]	<b>RR: 26,369</b> [1,626; 427,538] <b>0,0213</b>		
	<i>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>						
	86/213 (40,4)	14,5 [7,4; 20,4]	53/98 (54,1)	2,1 [1,0; 10,6]	<b>HR: 0,464</b> [0,324; 0,662] <b>&lt; 0,0001</b>		
	<i>PT Diarrhö</i>						
	21/213 (9,9)	NR [NE; NE]	14/98 (14,3)	NR [NE; NE]	<b>HR: 0,479</b> [0,237; 0,969] <b>0,0366</b>		
	<i>PT Übelkeit</i>						
	25/213 (11,7)	NR [NE; NE]	18/98 (18,4)	NR [10,6; NE]	<b>HR: 0,506</b> [0,271; 0,943] <b>0,0290</b>		
	<i>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>						
	103/213 (48,4)	6,2 [5,1; 11,1]	53/98 (54,1)	3,4 [1,3; 5,9]	<b>HR: 0,609</b> [0,433; 0,858] <b>0,0042</b>		
	<i>PT Asthenie</i>						
	33/213 (15,5)	NR [NE; NE]	22/98 (22,4)	NR [NE; NE]	<b>HR: 0,496</b> [0,284; 0,865] <b>0,0120</b>		
	<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>						
63/213 (29,6)	21,7 [17,2; 39,4]	30/98 (30,6)	10,0 [4,2; NE]	<b>HR: 0,624</b> [0,397; 0,979] <b>0,0384</b>			
<i>PT Infektion der oberen Atemwege</i>							
17/213 (8,0)	NR [NE; NE]	14/98 (14,3)	NR [10,0; NE]	<b>HR: 0,374</b> [0,180; 0,779] <b>0,0063</b>			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension / Endpunkt	Tislelizumab		Docetaxel		Tislelizumab vs. Docetaxel	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>c</sup>	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>c</sup>	Effektschätzer [95 %-KI] <sup>d, e, f, g</sup> p-Wert		
UE unabhängig vom Schweregrad	<i>SOC Untersuchungen</i>						
	128/213 (60,1)	2,2 [1,8; 4,0]	63/98 (64,3)	1,0 [0,7; 1,6]	<b>HR: 0,632</b> <b>[0,465; 0,859]</b> <b>0,0036</b>	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
	<i>PT Bilirubin im Blut erhöht</i>						
	14/213 (6,6)	NR [NE; NE]	11/98 (11,2)	NR [NE; NE]	<b>HR: 0,416</b> <b>[0,183; 0,949]</b> <b>0,0318</b>		
	<i>PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht</i>						
	22/213 (10,3)	NR [44,3; NE]	1/98 (1,0)	NR [NE; NE]	<b>HR: 7,543</b> <b>[1,009; 56,410]</b> <b>0,0205</b>		
	<i>PT Neutrophilenzahl erniedrigt</i>						
	5/213 (2,3)	NR [NE; NE]	39/98 (39,8)	NR [2,5; NE]	<b>HR: 0,035</b> <b>[0,012; 0,098]</b> <b>&lt; 0,0001</b>		
	<i>PT Leukozytenzahl erniedrigt</i>						
	8/213 (3,8)	NR [NE; NE]	33/98 (33,7)	NR [3,9; NE]	<b>HR: 0,089</b> <b>[0,041; 0,192]</b> <b>&lt; 0,0001</b>		
	<i>PT Hyponatriämie</i>						
	16/213 (7,5)	NR [NE; NE]	13/98 (13,3)	NR [NE; NE]	<b>HR: 0,347</b> <b>[0,156; 0,769]</b> <b>0,0065</b>		
	<i>SOC Erkrankungen des Nervensystems</i>						
	29/213 (13,6)	NR [NE; NE]	22/98 (22,4)	7,4 [6,2; NE]	<b>HR: 0,408</b> <b>[0,229; 0,727]</b> <b>0,0017</b>		
	<i>SOC Psychiatrische Erkrankungen</i>						
17/213 (8,0)	NR [NE; NE]	14/98 (14,3)	NR [10,1; NE]	<b>HR: 0,395</b> <b>[0,190; 0,819]</b> <b>0,0099</b>			
<i>PT Schlaflosigkeit</i>							
12/213 (5,6)	NR [NE; NE]	11/98 (11,2)	NR [11,8; NE]	<b>HR: 0,356</b> <b>[0,153; 0,832]</b> <b>0,0130</b>			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension / Endpunkt	Tislelizumab		Docetaxel		Tislelizumab vs. Docetaxel	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>c</sup>	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>c</sup>	Effektschätzer [95 %-KI] <sup>d, e, f, g</sup> p-Wert		
UE unabhängig vom Schweregrad	<i>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>						
	35/213 (16,4)	NR [NE; NE]	60/98 (61,2)	1,0 [0,6; 2,4]	<b>HR: 0,106</b> <b>[0,067; 0,170]</b> <b>&lt; 0,0001</b>	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
	<i>PT Alopezie</i>						
2/213 (0,9)	NR [NE; NE]	52/98 (53,1)	1,6 [0,7; 5,1]	<b>HR: 0,011</b> <b>[0,003; 0,045]</b> <b>&lt; 0,0001</b>			
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>						
	14/213 (6,6)	NR [NE; NE]	45/98 (45,9)	4,6 [1,6; NE]	<b>HR: 0,092</b> <b>[0,049; 0,173]</b> <b>&lt; 0,0001</b>	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
	<i>PT Febrile Neutropenie</i>						
	0/213 (0,0)	NR [NE; NE]	16/98 (16,3)	NR [NE; NE]	<b>RR: 0,014</b> <b>[0,001; 0,231]</b> <b>0,0028</b>		
	<i>PT Leukopenie</i>						
	1/213 (0,5)	NR [NE; NE]	17/98 (17,3)	NR [NE; NE]	<b>RR: 0,027</b> <b>[0,004; 0,200]</b> <b>0,0004</b>		
	<i>PT Neutropenie</i>						
	2/213 (0,9)	NR [NE; NE]	26/98 (26,5)	NR [7,2; NE]	<b>HR: 0,028</b> <b>[0,007; 0,117]</b> <b>&lt; 0,0001</b>		
	<i>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>						
	9/213 (4,2)	NR [NE; NE]	9/98 (9,2)	NR [NE; NE]	<b>HR: 0,375</b> <b>[0,144; 0,973]</b> <b>0,0366</b>		
<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>							
19/213 (8,9)	NR [48,5; NE]	16/98 (16,3)	NR [10,0; NE]	<b>HR: 0,372</b> <b>[0,186; 0,744]</b> <b>0,0036</b>			
<i>PT Infektion der oberen Atemwege</i>							
2/213 (0,9)	NR [NE; NE]	6/98 (6,1)	NR [NE; NE]	<b>HR: 0,121</b> <b>[0,024; 0,606]</b> <b>0,0023</b>			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension / Endpunkt	Tislelizumab		Docetaxel		Tislelizumab vs. Docetaxel	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>c</sup>	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>c</sup>	Effektschätzer [95 %-KI] <sup>d, e, f, g</sup> p-Wert		
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	<i>SOC Untersuchungen</i>						
	15/213 (7,0)	NR [NE; NE]	36/98 (36,7)	NR [5,4; NE]	<b>HR: 0,131</b> <b>[0,070; 0,244]</b> <b>&lt; 0,0001</b>	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
	<i>PT Neutrophilenzahl erniedrigt</i>						
	2/213 (0,9)	NR [NE; NE]	28/98 (28,6)	NR [NE; NE]	<b>HR: 0,013</b> <b>[0,002; 0,095]</b> <b>&lt; 0,0001</b>		
	<i>PT Leukozytenzahl erniedrigt</i>						
	1/213 (0,5)	NR [NE; NE]	25/98 (25,5)	NR [NE; NE]	<b>HR: 0,015</b> <b>[0,002; 0,109]</b> <b>&lt; 0,0001</b>		
	<i>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>						
	14/213 (6,6)	NR [NE; NE]	13/98 (13,3)	NR [NE; NE]	<b>HR: 0,450</b> <b>[0,211; 0,960]</b> <b>0,0341</b>		
<i>PT Hyponatriämie</i>							
3/213 (1,4)	NR [NE; NE]	6/98 (6,1)	NR [NE; NE]	<b>HR: 0,221</b> <b>[0,055; 0,883]</b> <b>0,0192</b>			
SUE	<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>						
	4/213 (1,9)	NR [NE; NE]	12/98 (12,2)	NR [NE; NE]	<b>HR: 0,134</b> <b>[0,043; 0,418]</b> <b>&lt; 0,0001</b>	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
	<i>PT Febrile Neutropenie</i>						
	0/213 (0,0)	NR [NE; NE]	7/98 (7,1)	NR [NE; NE]	<b>RR: 0,031</b> <b>[0,002; 0,535]</b> <b>0,0168</b>		
	<i>PT Neutropenie</i>						
	0/213 (0,0)	NR [NE; NE]	5/98 (5,1)	NR [NE; NE]	<b>RR: 0,042</b> <b>[0,002; 0,753]</b> <b>0,0314</b>		
<i>SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>							
30/213 (14,1)	NR [48,2; NE]	4/98 (4,1)	NR [NE; NE]	<b>HR: 2,871</b> <b>[1,004; 8,207]</b> <b>0,0395</b>			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension / Endpunkt	Tislelizumab		Docetaxel		Tislelizumab vs. Docetaxel	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>c</sup>	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>c</sup>	Effektschätzer [95 %-KI] <sup>d, e, f, g</sup> p-Wert	
<i>UE von besonderem Interesse</i>						
<i>Infusionsbedingte UE</i>						
UE von besonderem Interesse	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					Zusatznutzen nicht belegt
Nicht schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE- Grad ≤ 2)	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
Schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE- Grad ≥ 3)	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
SUE von besonderem Interesse	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
<i>Immunvermittelte UE</i>						
UE von besonderem Interesse	67/213 (31,5)	22,4 [16,4; NE]	4/98 (4,1)	NR [NE; NE]	<b>HR: 7,342</b> <b>[2,670; 20,189]</b> <b>&lt; 0,0001</b>	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich
Nicht schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE- Grad ≤ 2)	57/213 (26,8)	24,8 [19,3; NE]	4/98 (4,1)	NR [NE; NE]	<b>HR: 6.162</b> <b>[2,229; 17,038]</b> <b>&lt; 0,0001</b>	
Schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE- Grad ≥ 3)	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					Zusatznutzen nicht belegt
SUE von besonderem Interesse	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension / Endpunkt	Tislelizumab		Docetaxel		Tislelizumab vs. Docetaxel	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>c</sup>	n <sup>a</sup> /N <sup>b</sup> (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>c</sup>	Effektschätzer [95 %-KI] <sup>d, e, f, g</sup> p-Wert	
Datenschnitt: 18.01.2024						
a: Anzahl der Patienten mit Ereignis						
b: Anzahl der Patienten im Analyseset						
c: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt.						
d: Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde mit einem Cox-Proportional-Hazard-Modell, mit Behandlung als Kovariate und stratifiziert nach Histologie und Therapielinie, geschätzt. Das HR ist das Verhältnis aus dem Risiko im Tislelizumab-Studienarm und dem Risiko im Docetaxel-Studienarm. Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach Histologie und Therapielinie.						
e: Für das RR des Endpunkts ORR wurde eine logarithmische Normalverteilung angenommen. Das 95 %-KI wurde durch eine normale Annäherung und Variantenschätzer (nach Sato) konstruiert. Stratifizierung erfolgte gemäß Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (Histologie und Therapielinie). Der zweiseitige p-Wert wurde mittels CMH-Test berechnet, stratifiziert nach Histologie und Therapielinie.						
f: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline als Differenz zwischen dem Tislelizumab- und Docetaxel-Studienarm. Die Effektgröße des Hedges' g wurde als geschätzte Differenz der Mittelwerte berechnet, geteilt durch die modellierte Standardabweichung, multipliziert mit einem Korrekturfaktor. Positive Differenzen bei der EQ-5D VAS sowie den Funktionskalen und den allgemeinen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 sprechen für die Behandlung mit Tislelizumab, während bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 negative Differenzen für den positiven Effekt einer Behandlung mit Tislelizumab sprechen.						
g: Falls das HR nicht berechenbar war, wurde das naive RR als Effektmaß dargestellt.						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

**Mortalität***Gesamtüberleben*

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 18.01.2024 waren 166 Patienten (77,6 %) im Tislelizumab-Studienarm und 82 Patienten (79,6 %) im Docetaxel-Studienarm verstorben. Die mediane Überlebenszeit im Tislelizumab-Studienarm war mit 15,4 Monaten [95 %-Konfidenzintervall (KI): 13,24; 18,23] länger als im Docetaxel-Studienarm, welche 11,7 Monate [95 %-KI: 8,77; 14,88] betrug. Es zeigt sich ein numerischer Vorteil für die Behandlung mit Tislelizumab gegenüber der Behandlung mit Docetaxel (Hazard Ratio (HR) [95 %-KI]: 0,0791 [0,606; 1,032]; p = 0,0838), der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

**Morbidität***Progressionsfreies Überleben*

Im Tislelizumab-Studienarm erlitten 192 Patienten (89,7 %) eine Krankheitsprogression oder verstarben, während im Docetaxel-Studienarm 81 Patienten (78,6 %) eine Krankheitsprogression erlitten oder verstarben (HR [95 %-KI]: 0,851 [0,652; 1,112], p = 0,2318).

### *Objektive Ansprechrare*

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 18.01.2024 zeigten 21 Patienten (9,8 %) im Tislelizumab-Studienarm ein objektives Tumoransprechen, wohingegen der Anteil im Docetaxel-Studienarm bei 5 Patienten (4,9 %) lag. Beim Vergleich der Studienarme ergibt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Tislelizumab (Relatives Risiko (RR) [95 %-KI]: 2,005 [0,771; 5,216];  $p = 0,1417$ ), der jedoch statistisch nicht signifikant ist.

### *EQ-5D VAS*

Für die European Quality of Life 5-Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS) zeigt sich weder für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustandes (Kleinster relevanter Unterschied (Minimal Important Difference, MID)  $\geq 15$  Punkte) noch für die mittlere Veränderung des Gesundheitszustandes im Vergleich zur Baseline ein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

### *EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)*

Bei der Analyse der Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) zeigt sich für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID  $\geq 10$  Punkte) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

### *EORTC QLQ-LC13*

Für den European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer (EORTC QLQ-LC13) zeigt sich für den Tislelizumab-Studienarm im Vergleich zum Docetaxel-Studienarm für das Einzel-Item Alopecie ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von erheblichem Ausmaß für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID  $\geq 10$  Punkte) (HR [95 %-KI]: 0,046 [0,022; 0,096];  $p < 0,0001$ ). Für die weiteren Symptomskalen ergibt sich anhand der Ereigniszeitanalysen kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Tislelizumab und Docetaxel.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### *EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand)*

Zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die Funktionsskalen sowie die Fragen zum allgemeinen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 herangezogen. Für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID  $\geq 10$  Punkte) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

## Sicherheit

### *Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten*

Die Ereigniszeitanalysen der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE) zeigen statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zugunsten von Tislelizumab. Im Vergleich zum Docetaxel-Studienarm traten bei Patienten im Tislelizumab-Studienarm UE unabhängig vom Schweregrad (HR [95 %-KI]: 0,373 [0,286; 0,487],  $p < 0,0001$ ) und schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad  $\geq 3$ ) (HR [95 %-KI]: 0,253 [0,181; 0,353];  $p < 0,0001$ ) deutlich seltener auf. Für die schwerwiegenden UE (SUE) und Therapieabbrüche aufgrund von UE ergibt sich beim Vergleich der Studienarme ein numerischer Vorteil zugunsten von Tislelizumab, der jedoch statistisch nicht signifikant ist.

### *Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT*

Die Ereigniszeitanalysen auf Ebene der System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) zeigen für UE unabhängig vom Schweregrad, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE zahlreiche statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Tislelizumab (Tabelle 1-7).

### *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse*

Als UE von besonderem Interesse wurden in der RATIONALE 303 infusionsbedingte und immunvermittelte UE untersucht. In Bezug auf immunvermittelte UE zeigt sich sowohl für UE von besonderem Interesse unabhängig vom Schweregrad (HR [95 %-KI]: 7,342 [2,670; 20,189];  $p < 0,0001$ ), als auch bei den nicht schweren immunvermittelten UE (HR [95 %-KI]: 6,162 [2,229; 17,038];  $p < 0,0001$ ), jeweils ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Unterschied zuungunsten von Tislelizumab. Für die schweren und schwerwiegenden immunvermittelten UE zeigten sich keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Bei den infusionsbedingten UE liegt kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor.

*Geben Sie in Tabelle 1-8 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)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>	
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
D	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie	Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 1$ %	Nein
		Patienten mit PD-L1-Expression $< 1$ %	Ja
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)*

## Mortalität

### Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein numerischer Vorteil für eine Behandlung mit Tislelizumab gegenüber der Behandlung mit Docetaxel, der jedoch nicht statistisch signifikant ist. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist ein **Zusatznutzen** somit **nicht belegt**.

## Morbidität

### Progressionsfreies Überleben

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigt sich ein numerischer Vorteil für eine Behandlung mit Tislelizumab gegenüber der Behandlung mit Docetaxel, der jedoch nicht statistisch signifikant ist. Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ist ein **Zusatznutzen** somit **nicht belegt**.

### *Objektive Ansprechrate*

Für den Endpunkt objektive Ansprechrate zeigt sich ein numerischer Vorteil für eine Behandlung mit Tislelizumab gegenüber der Behandlung mit Docetaxel, der jedoch nicht statistisch signifikant ist. Für den Endpunkt objektive Ansprechrate ist ein **Zusatznutzen** somit **nicht belegt**.

### *EQ-5D VAS*

Für die EQ-5D VAS gibt es keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen, sodass der **Zusatznutzen nicht belegt** ist.

### *EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)*

Für den EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) gibt es keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen, sodass der **Zusatznutzen nicht belegt** ist.

### *EORTC QLQ-LC13*

Aufgrund des klinisch relevanten Vorteils bei der Alopezie und Husten-Symptomatik sowie des gleichbleibenden Verlaufs der Mittelwerte im Studienverlauf unter Behandlung mit Tislelizumab für die weiteren Symptomskalen lässt sich für den EORTC QLQ-LC13 ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### *EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand)*

Für den EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand) gibt es keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen, sodass der **Zusatznutzen nicht belegt** ist.

## **Sicherheit**

Die Vermeidung oder Reduzierung von Nebenwirkungen ist für Patienten von großer Bedeutung. Therapiebedingte Nebenwirkungen sind eine zusätzliche Belastung für die Patienten. Ihre Vermeidung oder Reduktion kann daher erheblich zum besseren Wohlbefinden und zu einer größeren Akzeptanz einer Behandlung beitragen. Im Hinblick auf die Sicherheit lässt sich für die Gesamtrate der UE unabhängig vom Schweregrad ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** und für schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten. Für die Endpunkte SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

In der Gesamtschau lässt sich aufgrund der deutlich überwiegenden Vorteile von Tislelizumab auf Ebene der SOC und PT für UE unabhängig vom Schweregrad ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten. Bei Betrachtung der SOC und PT ergibt sich darüber hinaus für schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** und für SUE ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für die Endpunkte zu UE von besonderem Interesse zeigt sich in Bezug auf das Auftreten immunvermittelter UE ein **Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von beträchtlichem Ausmaß** für Tislelizumab gegenüber einer Behandlung mit Docetaxel. Für die infusionsbedingten UE ist für Tislelizumab **ein Zusatznutzen nicht belegt**.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie zeigen sich in der Gesamtschau Vorteile für die Monotherapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Tislelizumab gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Unter Tislelizumab wurde eine Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie eine Verdopplung des Tumoransprechens anhand des Endpunkts objektive Ansprechrates im Vergleich zu einer Behandlung mit Docetaxel erreicht. Auch in Bezug auf die Symptomskalen Alopezie und Husten zeigt sich ein erheblicher Vorteil von Tislelizumab gegenüber Docetaxel. Insgesamt blieb sowohl die Symptomatik als auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten in diesem fortgeschrittenen Krankheitsstadium unter der Behandlung mit Tislelizumab stabil, während sich die Lebensqualität unter der Behandlung mit Docetaxel teils statistisch signifikant verschlechterte, was sich in einem statistisch signifikanten Vorteil für die Behandlung mit Tislelizumab in der sozialen Funktion widerspiegelt.

In der Nutzendimension Sicherheit werden die bedeutenden Vorteile einer Monotherapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Tislelizumab gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel ebenfalls deutlich. Unabhängig vom Schweregrad traten UE bei einer Behandlung mit Tislelizumab deutlich seltener auf, was sowohl bei den Gesamtraten als auch für eine Vielzahl an UE nach SOC und PT zu beobachten war. Nachteile bei der Behandlung mit Tislelizumab zeigen sich lediglich bei wenigen UE unabhängig vom Schweregrad nach SOC und PT, wobei es sich dabei hauptsächlich um gut therapierbare, nicht schwere UE handelt, welche bereits im Zusammenhang mit einer Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bekannt sind und wofür bereits effektive Behandlungsalgorithmen bestehen.

Somit erfüllt die Behandlung mit Tislelizumab die therapeutischen Ziele, die in der vorliegenden palliativen Behandlungssituation maßgeblich aus einer Verlängerung des Gesamtüberlebens, der Linderung bzw. dem Hinauszögern der Krankheitssymptome, der bestmöglichen Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie einem vorteilhaften Sicherheitsprofil, das konventionellen Chemotherapien überlegen ist, bestehen.

Unter Berücksichtigung aller Nutzendimensionen wird der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen einer Behandlung mit Tislelizumab deutlich. Gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel konnte das Gesamtüberleben verlängert werden und gleichzeitig eine erhebliche Reduktion der Belastung durch therapiebedingte unerwünschte Ereignisse erreicht werden. Darauf basierend ergibt sich eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens für die Monotherapie mit Tislelizumab, die einem **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel entspricht.

## 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 meistens 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.

Die Zielpopulation umfasst die Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie bei erwachsenen Patienten. Patienten mit epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)-mutiertem oder anaplastische Lymphomkinase (ALK)-positivem NSCLC sollen vor der Behandlung mit Tislelizumab ebenfalls zielgerichtete Therapien erhalten haben.

*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 (IIIB bis IV) nach vorheriger platinbasierter Therapie ist im Allgemeinen keine kurative Therapie angezeigt. Die Therapie erfolgt lediglich palliativ mit dem Ziel, die Symptome zu lindern, die Lebensqualität zu erhalten, ein Tumoransprechen zu erzielen und damit das Gesamtüberleben zu verlängern. Den Patienten steht ausschließlich die systemische Therapie zur Verfügung, nichtmedikamentöse Behandlungsmöglichkeiten kommen nicht in Frage. Trotz Verbesserung der systemischen Therapieoptionen und Erweiterung des Therapiespektrums in der Erstlinientherapie, sind die Therapieoptionen in den weiterführenden Therapielinien begrenzt. Aufgrund der vermehrten tumorbedingten Symptome und der ungünstigen Prognose dieser Patienten ist insbesondere in der palliativen Behandlungssituation neben der Wirksamkeit die Verträglichkeit der weiterführenden Therapie von großer Bedeutung. Die derzeit zur Verfügung stehenden Chemotherapien zeigen häufig ein ausgeprägtes Toxizitätsprofil und gehen mit starken Nebenwirkungen einher. Immuncheckpoint-Inhibitoren erweisen sich als insgesamt verträglicher, können aber spezifische immunvermittelte Nebenwirkungen hervorrufen.

Tislelizumab ist ein monoklonaler Anti-Programmed Cell Death Protein 1 (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. Tislelizumab erweitert das Therapiespektrum für eine systemische Therapie für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie. Mit diesem Immuncheckpoint-Inhibitor steht den Patienten unabhängig von Histologie und PD-L1-Expression eine weitere immunonkologische Behandlungsoption zur Verfügung. Tislelizumab deckt somit den anhaltend hohen therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet und stellt eine weitere Therapieoption dar.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 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 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
D	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie	686 – 1.625	PD-L1-Expression $\geq$ 1 %: 438 – 972
			PD-L1-Expression $<$ 1 %: 248 – 653
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 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)

Tabelle 1-10: 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
D	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie	Patienten mit PD-L1-Expression $\geq$ 1 %	Zusatznutzen nicht belegt	438 – 972
		Patienten mit PD-L1-Expression $<$ 1 %	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	248 – 653
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

### 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 1-11 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
D	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie	76.874,24 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

*Geben Sie in Tabelle 1-12 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 1-12: 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
D	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie	Docetaxel	Zielpopulation (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren)	10.263,22 €
		Pemetrexed	Zielpopulation (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)	20.639,07 € – 20.693,82 €
		Nivolumab	Zielpopulation	78.817,30 €
		Pembrolizumab	Zielpopulation (nur für Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS $\geq$ 1 %))	90.921,96 € – 91.791,96 €
		Atezolizumab	Zielpopulation	69.507,78 € – 74.201,78 €
		Docetaxel + Nintedanib	Zielpopulation (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)	42.271,10 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

## 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.

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 <sup>1</sup>	Behandlungsmodifikation für Tevimbra®
Pneumonitis	Grad 2	Aussetzen <sup>2,3</sup>
	Wiederkehrender Grad 2; Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>
Hepatitis	ALT oder AST > 3 bis 8 x ULN oder Gesamtbilirubin > 1,5 bis 3 x ULN	Aussetzen <sup>2,3</sup>
	ALT oder AST > 8 x ULN oder Gesamtbilirubin > 3 x ULN	Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>
Ausschlag	Grad 3	Aussetzen <sup>2,3</sup>
	Grad 4	Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>
Schwere kutane Nebenwirkungen (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs)	Vermutete SCARs, einschließlich SJS oder TEN	Aussetzen <sup>2,3</sup> Bei Verdacht auf SJS oder TEN darf die Behandlung nur dann wieder aufgenommen werden, wenn SJS/TEN in Absprache mit dem/den zuständigen Facharzt/Fachärztinnen ausgeschlossen wurde.
	Bestätigte SCARs, einschließlich SJS oder TEN	Dauerhaft absetzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Immunvermittelte Nebenwirkung</b>	<b>Schweregrad<sup>1</sup></b>	<b>Behandlungsmodifikation für Tevimbra®</b>
Kolitis	Grad 2 oder 3	Aussetzen <sup>2,3</sup>
	Wiederkehrender Grad 3; Grad 4	Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>
Myositis/Rhabdomyolyse	Grad 2 oder 3	Aussetzen <sup>2,3</sup>
	Wiederkehrender Grad 3; Grad 4	Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>
Hypothyreose	Grad 2, 3 oder 4	Eine Hypothyreose kann ohne Behandlungsunterbrechung mit einer Substitutionstherapie behandelt werden.
Hyperthyreose	Grad 3 oder 4	Aussetzen <sup>2</sup> Bei Grad 3 oder 4, der sich auf einen Grad $\leq 2$ 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 <sup>3</sup> Bei Grad 3 oder 4, der sich auf einen Grad $\leq 2$ 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. <sup>3</sup>
Hypophysitis	Grad 2	Erwägen Sie, die Behandlung so lange auszusetzen, bis sie durch eine HRT kontrolliert wird.
	Grad 3 oder 4	Aussetzen <sup>2,3</sup> Bei Grad 3 oder 4, der sich auf einen Grad $\leq 2$ 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. <sup>3</sup>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Immunvermittelte Nebenwirkung</b>	<b>Schweregrad<sup>1</sup></b>	<b>Behandlungsmodifikation für Tevimbra®</b>
Diabetes mellitus Typ 1	Diabetes mellitus Typ 1 mit Hyperglykämie Grad $\geq 3$ (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 $\leq 2$ 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 <sup>2,3</sup>
	Grad 3 (Kreatinin > 3 x Baseline oder > 3 bis 6 x ULN) oder Grad 4 (Kreatinin > 6 x ULN)	Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>
Myokarditis	Grad 2, 3 oder 4	Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>
Neurologische Toxizitäten	Grad 2	Aussetzen <sup>2,3</sup>
	Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>
Pankreatitis	Pankreatitis des Grades 3 oder erhöhte Serumamylase- oder Lipasewerte des Grades 3 oder 4 (> 2 x ULN)	Aussetzen <sup>2,3</sup>
	Grad 4	Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 3	Aussetzen <sup>2,3</sup>
	Wiederkehrender Grad 3; Grad 4	Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>
<b>Andere Nebenwirkungen</b>		
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><sup>1</sup> 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>		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad <sup>1</sup>	Behandlungsmodifikation für Tevimbra <sup>®</sup>
<p><sup>2</sup> 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 <math>\leq 10</math> mg/Tag (oder ein Äquivalent) reduziert werden kann.</p> <p><sup>3</sup> Empfohlen wird eine Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder ein Äquivalent, gefolgt von einem stufenweisen Ausschleichen auf <math>\leq 10</math> 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<sup>®</sup> bei Patienten unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Für Patienten im Alter von  $\geq 65$  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<sup>®</sup> 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.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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<sup>®</sup> soll Frauen geraten werden, während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Gabe von Tevimbra<sup>®</sup> nicht zu stillen.