

Dokumentvorlage, Version vom
04.04.2024

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tislelizumab (Tevimbra®)

BeiGene Germany GmbH

Modul 3 D

*Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder
metastasiertem NSCLC nach vorheriger platinbasierter
Therapie*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 20.12.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	46
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	47
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	48
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	53
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	53
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	56
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	61
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	67
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	69
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	71
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	72
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	74
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	74
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	84
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	85
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	86
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	87
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	88
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	89
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	90
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	94

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach TNM-Klassifikation (8. Auflage)	17
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach UICC (8. Auflage).....	19
Tabelle 3-3: Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 bis C34).....	30
Tabelle 3-4: 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 bis C34).....	32
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 3-6: Berechnung der Anzahl von Patienten mit NSCLC aus früheren Stadien mit Krankheitsprogression.....	37
Tabelle 3-7: Anteil der Patienten mit NSCLC, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten.....	39
Tabelle 3-8: Herleitung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	42
Tabelle 3-9: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 bis C34)	44
Tabelle 3-10: Prognostizierte Änderung des GKV-Anteils der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Tislelizumab	45
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	46
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	59
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	65
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	66
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	67
Tabelle 3-19: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für Tevimbra®	75
Tabelle 3-20: Zusammenfassung zu Pharmakovigilanzaktivitäten und der Maßnahmen zur Risikominimierung.....	86
Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	90

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Häufigkeit bekannter Treibermutationen bei NSCLC.....	20
Abbildung 3-2: Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 2019 – 2020 (nur gültige Werte). Modifiziert nach RKI 2023.	22
Abbildung 3-3: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht ICD-10 C33 bis C34, Deutschland 2016 bis 2018.	23
Abbildung 3-4: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C33 bis C34, Deutschland 2019 bis 2020	30
Abbildung 3-5: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C33 bis C34.....	31
Abbildung 3-6: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C33 bis C34.....	31
Abbildung 3-7: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation.....	34

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
µg	Mikrogramm
Abs.	Absatz
ADT	Arbeitsgemeinschaft deutscher Tumorzentren e. V.
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
B. V.	Niederländische Kapitalgesellschaft mit beschränkter Haftung (Besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BRAF	Protoonkogen BRAF
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
cm	Zentimeter
Co.	Compagnie
CPS	Combined Positive Score
CRISP	Clinical Research Platform Into Molecular Testing, Treatment and Outcome of (Non-)Small Cell Lung Carcinoma Patients
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450-Enzym
DDR2	Discoidin Domain Receptor 2
Destatis	Statistisches Bundesamt
Dfl.	Durchstechflasche
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DKR	Deutsches Krebsregister e. V.

Abkürzung	Bedeutung
dl	Deziliter
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EEIG	European Economic Interest Grouping
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EM	Erythema multiforme
EPAR	European Public Assessment Report
EPICLIN-LUNG	Epidemiological Study to Describe NSCLC Clinical Management Pattern in Europe-Lung
et al.	Und andere
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
EURD	European Reference Dates
FGFR1	Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptor 1 (Fibroblast Growth Factor Receptor 1)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
H ₂ -Rezeptor-antagonisten	Arzneistoff, der eine Blockade von Histaminrezeptoren vom Typ 2 bewirkt
HAP	Herstellerabgabepreis
HER2	Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HRAS	Harvey Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
HRT	Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy)
IARC	Internationale Agentur für Krebsforschung (International Agency for Research on Cancer)

Abkürzung	Bedeutung
IC	Immunzelle (Immune Cell)
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Classification of Disease 10th edition)
IgG4	Immunglobulin G4
inkl.	Inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten-Ratten-Sarkom-Virus-Onkogen
m ²	Quadratmeter
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MET	Protoonkogen MET
METex14	Protoonkogen MET Exon 14
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
NRAS	Neuroblastoma Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
OPS	Operationen- und Prozeduren-Schlüssel
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand 1
PET-CT	Positronenemissionstomographie-Computertomographie
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha

Abkürzung	Bedeutung
PSUR	Regelmäßiger aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Report)
PZN	Pharmazentralnummer
Q	Quartal
RET	Protoonkogen RET
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
ROS1	Protoonkogen ROS1
S3	Leitlinien-Entwicklungsstufe S3 der AWMF: Die Leitlinie hat alle Elemente einer systematischen Entwicklung durchlaufen
SCAR	Schwere kutane Nebenwirkung (Severe Cutaneous Adverse Reaction)
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SmPC	Summary of Product Characteristics
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdaten-Analysen
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TNM	Tumor-Nodus-Metastasen
TPS	Tumor Proportion Score
TRM	Tumorregister München
u. a.	Unter anderem
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UE	Unerwünschte Ereignisse
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)
vs.	Versus
vsl.	Voraussichtlich
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
Wka.	Weichkapseln
wt	Wildtyp
z. B.	Zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

Abkürzung	Bedeutung
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Tislelizumab (Tevimbra®) ist zugelassen als Monotherapie 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 epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)-mutiertem oder anaplastische Lymphomkinase (ALK)-positivem NSCLC sollen vor der Behandlung mit Tislelizumab ebenfalls zielgerichtete Therapien erhalten haben (1).

In Übereinstimmung mit der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) genannten Auswahl an zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) wird im vorliegenden Anwendungsgebiet folgende zVT für die Nutzenbewertung von Tislelizumab ausgewählt:

- Docetaxel (nur für Patienten mit Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1)-negativen Tumoren)

Der G-BA beschränkt die genannte zVT Docetaxel auf Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren (2). Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Tislelizumab gegenüber Docetaxel werden Daten für diese Patientenpopulation (PD-L1-Expression < 1 %) aus der randomisierten, kontrollierten Phase III-Studie RATIONALE 303 vorgelegt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz (Abs.) 1 der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) fand am 09. Februar 2022 statt. Die zVT-Optionen für die Nutzenbewertung von Tislelizumab wurde auf Grundlage des geplanten Anwendungsgebietes bestimmt und im Rahmen der finalen Fassung der Niederschrift zum Beratungsgespräch (Vorgangsnummer: 2021-B-426) schriftlich mitgeteilt (2).

Für das hier vorliegende Anwendungsgebiet von Tislelizumab hat der G-BA folgende zVT-Optionen bestimmt:

- Docetaxel (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren)

oder

- Pemetrexed (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)

oder

- Nivolumab

oder

- Pembrolizumab (nur für Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score (TPS) ≥ 1 %))

oder

- Atezolizumab

oder

- Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie) (2).

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

Im Nutzenbewertungsverfahren von Sotorasib mit der Beschlussfassung vom 03. August 2023 erfolgte für Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC mit Kirsten-Ratten-Sarkom-Virus-Onkogen (KRAS) G12C-Mutation, nach Erstlinientherapie mit einer zytotoxischen Chemotherapie, eine analoge zVT-Setzung zum vorliegenden Anwendungsgebiet von Tislelizumab (Beratungsgespräch vom 09. Februar 2022; Vorgangsnummer: 2021-B-426) (2, 3). Die BeiGene Germany GmbH sieht die zVT-Setzung zu Sotorasib für das vorliegende Anwendungsgebiet von Tislelizumab entsprechend als übertragbar an und geht davon aus, dass die zVT-Optionen aus dem Beratungsgespräch weiterhin Bestand haben.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß Beratungsanforderung 2021-B-426 und den Angaben der Fachinformation zu Tislelizumab (1, 2).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. BeiGene Ireland Limited. Fachinformation Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: November 2024). 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-426. 2022.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Sotorasib (Neubewertung nach Fristablauf: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, KRAS G12C-Mutation, ≥ 1 Vortherapie)). 2023.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Lungenkarzinome, klassifiziert nach der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Disease, ICD)-10 C33 bis C34, repräsentieren primär pulmonale epitheliale Malignome (1). Im Jahr 2021 erkrankten 24.258 Frauen und 35.170 Männer an bösartigen Tumoren der Lunge, 17.413 Frauen und 27.225 Männer verstarben an dieser Erkrankung (2, 3). Damit stellt das Lungenkarzinom bei Männern die häufigste und bei Frauen die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache dar. Das Lungenkarzinom gehört zu den prognostisch ungünstigen Tumoren, was sich in einer niedrigen relativen 5-Jahres-Überlebensrate von rund 25 % bei Frauen und 19 % bei Männern ausdrückt (3). Das Lungenkarzinom wird histologisch in die kleinzellige (Small Cell Lung Cancer, SCLC) und die nicht-kleinzellige (NSCLC) Form unterteilt, wobei das NSCLC ca. 80 % aller Lungenkarzinome umfasst (1).

Die Erkrankung wird nachfolgend im Hinblick auf die Ätiologie, Pathogenese, Symptomatik und das klinische Bild, Klassifikation, Stadieneinteilung und Prognose des Lungenkarzinoms charakterisiert, wobei der Fokus auf die Patienten in der Zielpopulation von Tislelizumab gelegt wird.

Die zugrundeliegende Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst die Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten 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 (4).

Ätiologie und Pathogenese

Lungenkarzinome entstehen in einem komplexen, mehrstufigen Prozess. Die Akkumulation genetischer Veränderungen führt zu einer gestörten Zellhomöostase aufgrund deregulierter Genexpression und nachfolgender Deregulation molekularer Signalübertragungswege, was den Tumorprogress fördert. Zudem wird die Ausbreitung der Tumorzellen durch die Interaktion mit dem Immunsystem begünstigt (1). Das Lungenkarzinom weist eine sehr hohe Mutationslast auf, mit der höchsten Rate an genetischen Aberrationen innerhalb maligner Erkrankungen (1).

Eine wichtige Rolle in der Pathogenese spielen neben einer genetischen Disposition auch Umweltfaktoren und der Lebensstil. Häufig resultiert ein erhöhtes Risiko einer Lungenkarzinomerkrankung aus der Exposition gegenüber krebserregenden Substanzen (Karzinogenen) (1).

Zu den bekanntesten Karzinogenen von Lungenkarzinomen gehören die bei der Verbrennung von Tabak entstehenden Stoffe. Rauchen ist der Hauptrisikofaktor für Lungenkarzinome und ist für mehr als vier von fünf Todesfällen bedingt durch ein Lungenkarzinom verantwortlich. Dabei wird die Höhe des Lungenkarzinomrisikos durch die Dauer und das Ausmaß des Rauchens bedingt. Das Risiko erhöht sich proportional zur Anzahl der täglich gerauchten Zigarettenpackungen (ein Packungsjahr entspricht einem Zigarettenkonsum von einer Packung (20 Zigaretten) pro Tag für ein Jahr). Das Lungenkarzinomrisiko wird weiterhin durch passives Rauchen gesteigert, wobei das Risiko für Passivraucher etwa 24 % bis 37 % höher als für Nichtraucher ist (1, 5).

Zu den weiteren Risikofaktoren für Lungenkarzinome gehören insbesondere berufsbedingte Expositionen gegenüber Substanzen wie Asbestfasern, polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, Chrom(VI)-Verbindungen, Arsenverbindungen, Haloethern, Quarzstaub und Nickelverbindungen. Zusätzlich tragen umweltbedingte Karzinogene wie ionisierende Strahlung, Feinstaub sowie Industrie- und Feinstaubabgase zur Entstehung von Lungenkarzinomen bei. Ein gemeinsames Auftreten dieser Faktoren zusammen mit dem Rauchen verstärkt das Risiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken (1, 5).

Symptomatik und klinischer Verlauf

Im Frühstadium treten beim Lungenkarzinom meist keine klinischen Symptome auf. Daher werden Lungenkarzinome häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, wenn dieser bereits Beschwerden hervorruft. Bei der Erstvorstellung weisen die Patienten oft Symptome auf, die bereits in Folge einer fortgeschrittenen Primärerkrankung oder Metastasierung auftreten. Die lokale Ausbreitung des Tumors verursacht charakteristische Symptome wie Husten, Bluthusten (Hämoptyse), Atemnot (Dyspnoe) und Thoraxschmerzen. Weitere allgemeine Symptome können u. a. Gewichtsverlust, Schwäche, Fieber und Nachtschweiß sein (1, 5).

Die Krankheitsprogression geht sowohl mit einer erhöhten Prävalenz als auch Ausprägung der Symptome einher. Im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium sind etwa 90 % der Patienten von den Leitsymptomen Dyspnoe, Husten und Schmerzen betroffen (6). Die Krankheitssymptome beim Lungenkarzinom führen zu einer deutlich stärkeren Belastung der Patienten als andere Tumorentitäten. Vor allem die Atemnot wird von den Patienten als bedrohlich empfunden und kann zu Panik führen, was mit einer erheblichen Belastung der Patienten verbunden ist (7, 8).

Eine Hauptursache für die ausgeprägte Symptombelastung beim NSCLC sind Metastasen, die in nahezu allen Körperregionen auftreten können. Am häufigsten kommen diese in Lymphknoten, in der ipsi- oder kontralateralen Lunge, dem Skelett, der Leber, den Nebennieren und im zentralen Nervensystem (ZNS) vor. Bei etwa einem Drittel der Patienten sind Symptome als Folge von extrathorakalen (Fern-)Metastasen vorhanden. Die auftretenden Symptome sind vom befallenen Organ abhängig, wobei Knochenbefall häufig zu Schmerzen und Leberbefall zu Schwächegefühl, Gewichtsverlust und Ikterus führen (6, 9).

Metastasen im ZNS treten bei 20 % bis 30 % der Patienten mit NSCLC auf. Häufig entwickeln sich diese im Laufe der Erkrankung, insbesondere in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien (10-12). Die ZNS-Beteiligung kann folgende charakteristische Symptome auslösen: Kopfschmerzen, schwerwiegende psychische, kognitive und neurologische Symptome wie Ausfallerscheinungen, Verwirrtheit, Persönlichkeitsänderungen, Übelkeit und Erbrechen (9). Zudem verschlechtern ZNS-Metastasen die Prognose bei fortgeschrittenen bösartigen Erkrankungen deutlich und tragen wesentlich zur Mortalität bei (13).

Insgesamt führt die ausgeprägte Symptom- und Krankheitslast bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Lungenkarzinom zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität (14).

Diagnostik

Aufgrund des zunächst weitgehend symptomarmen Krankheitsverlaufs erfolgt die Diagnose meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium. Bei Verdacht auf Lungenkarzinom erfolgt die Erstdiagnose mittels klinischer Untersuchungen und bildgebender Verfahren (u. a. Anamnese, Laborparameter, Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Bronchoskopie) (1, 5). Eine pathologische Analyse einer Tumorprobe, meist mittels einer transthorakalen Biopsie, dient der histologischen Sicherung und Differenzialdiagnose des Lungenkarzinoms (1, 5).

In Deutschland ist derzeit kein flächendeckendes Screening-Programm zur Früherkennung von Lungenkarzinomen etabliert. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat bei Personen mit erhöhtem Lungenkarzinomrisiko durch aktuellen oder ehemaligen starken Tabakkonsum den Nutzen eines Screenings auf ein Lungenkarzinom mittels Niedrigdosis (Low-Dose)-CT im Vergleich zu keinem (bzw. keinem systematischen) Screening untersucht. Für (ehemalige) starke Raucher überwiegt der Nutzen des Low-Dose-CT Screenings auf ein Lungenkarzinom die potenziellen Risiken.

Schätzungsweise könnten etwa 5 von 1.000 Personen innerhalb von etwa zehn Jahren durch den Einsatz von Low-Dose-CT davor bewahrt werden, an einem Lungenkarzinom zu versterben. Das heißt, dass für einen Teil der gescreenten Personen die Lebenszeit im Vergleich zu nicht-gescreenten Personen verlängert werden könnte (15).

Ausbreitungsdiagnostik und Stadieneinteilung

Nach gesicherter Diagnose eines primären Lungenkarzinoms erfolgt eine anschließende Ausbreitungsdiagnostik unter Berücksichtigung der klinischen Symptome. Ein mögliches Auftreten von Metastasen in allen Körperregionen ist bezeichnend für das NSCLC (1). Die Ausbreitungsdiagnostik und damit verbundene Stadieneinteilung (Staging) erfolgt ebenfalls mittels bildgebender Verfahren (z. B. Ganzkörper-Positronenemissionstomographie-Computertomographie (PET-CT), Schädel-MRT/CT, Sonographie) (1, 5). Das Tumorstadium spiegelt die Ausbreitung eines Tumors wider und kann mittels der Tumor-Nodus-Metastasen (TNM) Klassifikation bestimmt werden. Die TNM-Klassifikation berücksichtigt die Tumorausdehnung (T-Status), die Anzahl der befallenen Lymphknoten (N-Status) und das Auftreten von Fernmetastasen (M-Status) (16). Die aktualisierte und überarbeitete 8. Auflage des TNM-Staging-Systems wurde von der Union for International Cancer Control (UICC) und dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) basierend auf den Empfehlungen der International Association for the Study of Lung Cancer entwickelt. Neben Änderungen der T- und M-Deskriptoren enthält diese auch neue Empfehlungen hinsichtlich der Stadieneinteilung von Patienten mit multipler Lungenbeteiligung und hinsichtlich der Läsionsmessung (Tabelle 3-1) (17).

Tabelle 3-1: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach TNM-Klassifikation (8. Auflage).

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
T (Tumorausdehnung)	Tis	Carcinoma in situ
	T1	Größter Durchmesser ≤ 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
	T1a(mi)	Minimal invasives Adenokarzinom (Adenokarzinom mit lepidischem Wachstumsmuster ≤ 3 cm in der größten Ausdehnung mit einem soliden Anteil < 5 mm Durchmesser)
	T1a	Größter Durchmesser ≤ 1 cm
	T1b	Größter Durchmesser > 1 und ≤ 2 cm
	T1c	Größter Durchmesser > 2 und ≤ 3 cm
	T2	Größter Durchmesser > 3 cm und ≤ 5 cm oder Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina, aber ohne direkte Invasion der Carina <i>oder</i> Infiltration der viszeralen Pleura <i>oder</i> tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen
	T2a	Größter Durchmesser > 3 und ≤ 4 cm
	T2b	Größter Durchmesser > 4 und ≤ 5 cm

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
	T3	Größter Durchmesser > 5 aber ≤ 7 cm <i>oder</i> Infiltration von Thoraxwand (inkl. parietale Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus, oder parietales Perikard <i>oder</i> zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
	T4	Größter Durchmesser > 7cm <i>oder</i> mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, oder Carina <i>oder</i> zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
N (Lymphknoten)	N0	Keine Lymphknotenmetastasen
	N1	Metastase(n) in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
	N2	Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten
M (Fernmetastasen)	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastase(n)
	M1a	Separate(r) Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen <i>oder</i> Pleura mit knotigem Befall <i>oder</i> maligner Pleuraerguss <i>oder</i> maligner Perikarderguss
	M1b	Eine solitäre Fernmetastase in einem solitären extrathorakalen Organ
	M1c	Mehrere Fernmetastasen (> 1) in einem oder mehreren Organen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (17)		

Basierend auf der TNM-Klassifikation werden Lungenkarzinome in vier UICC-Stadien unterteilt, die Auskunft über die Prognose und Therapiemöglichkeiten der Erkrankung geben (Tabelle 3-2). In den frühen Stadien (Stadium I und II) ist der Tumor klein und lokal auf die Lunge oder einige wenige regionäre Lymphknoten begrenzt, während in den fortgeschrittenen Stadien (Stadium III und IV) größere Primärtumoren vorkommen oder weiter entfernte Lymphknoten betroffen sind. Entsprechend ist eine chirurgische Resektion des Tumors in den frühen Stadien I und II sowie häufig im Stadium IIIA möglich, stellt aber im Stadium IIIB in der Regel keine Option mehr dar (1). Stadium IV eines Lungenkarzinoms entspricht dem Endstadium der Erkrankung und geht mit einer schlechten Prognose einher, wobei zu diesem Zeitpunkt keine kurative therapeutische Behandlung mehr möglich ist (1).

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach UICC (8. Auflage).

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a-c	N3	M0
	T2a-b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	Jedes T	Jedes N	M1a
	Jedes T	Jedes N	M1b
IVB	Jedes T	Jedes N	M1c
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (17)			

Molekularpathologische Klassifizierung

Weiterhin hat die molekulare Charakterisierung der Tumoren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Für das NSCLC wurden zahlreiche genetische Veränderungen, sogenannte Treiber-mutationen, in den Krebszellen identifiziert, die für das Krebszellwachstum verantwortlich sind (Abbildung 3-1).

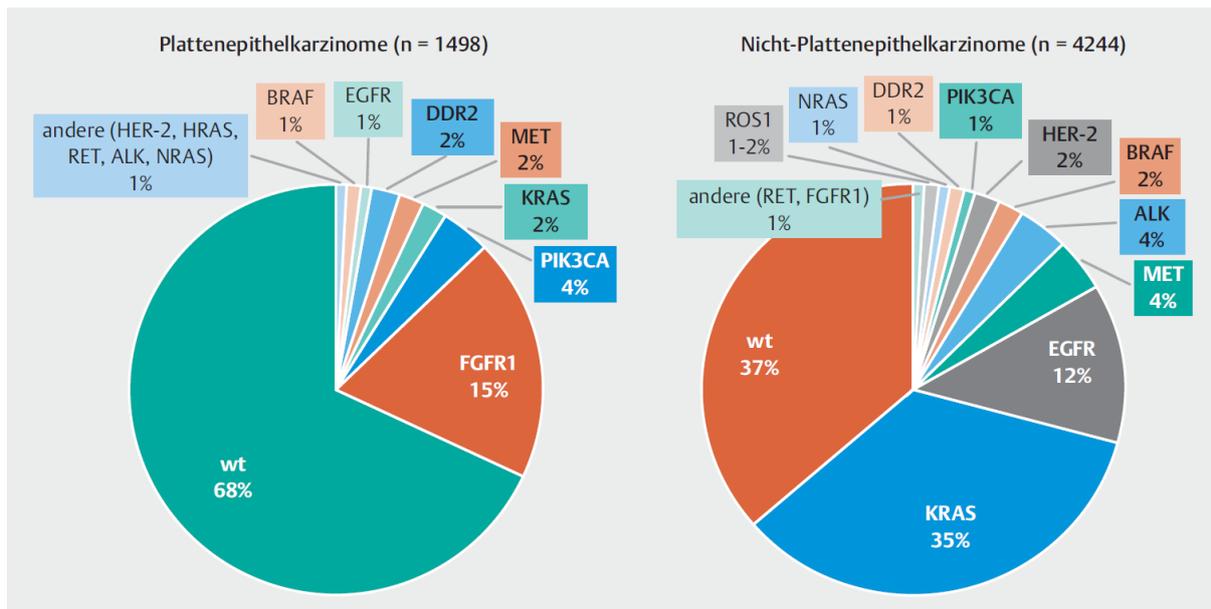


Abbildung 3-1: Häufigkeit bekannter Treibermutationen bei NSCLC.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (18)

Das Tumorwachstum kann bei bestimmten Mutationen, den onkogenen Treibermutationen, häufig effektiv durch die Inhibition eines einzelnen bzw. einiger weniger Onkogene gehemmt werden. Die Identifizierung dieser Treibermutationen ermöglicht daher den Einsatz zielgerichteter Therapien (19-23). Dies ist besonders für das nicht-plattenepitheliale Lungenkarzinom relevant, bei dem für einige zielgerichtete Therapien bereits eine klinisch signifikante Wirksamkeit gezeigt werden konnte. Zu den Treibermutationen, für die zielgerichtete Therapien verfügbar sind, gehören beispielsweise die folgenden genetischen Veränderungen: Mutationen im EGFR-Gen, Translokationen im ALK-Gen und Mutationen in den Protoonkogenen BRAF oder ROS1 (1, 5).

Der überwiegende Anteil des nicht-plattenepithelialen NSCLC weist mit 35 % eine KRAS-Mutation auf (18). Für das NSCLC ist eine zielgerichtete Therapie dieser Mutation derzeit nur für die Zweitlinientherapie zugelassen (24). Hingegen sind beim plattenepithelialen NSCLC bei ca. 70 % der Patienten keine therapierbaren Treibermutationen identifizierbar (18). Trotz der Vielzahl an bekannten Treibermutationen im NSCLC, fehlt es an verfügbaren zugelassenen Therapieoptionen zur Behandlung aller Subtypen des NSCLC.

Histopathologische Klassifizierung

Neben der Stadieneinteilung und molekularpathologischen Klassifizierung erfolgt des Weiteren eine histopathologische Einteilung des Lungenkarzinoms. Angesichts großer klinischer Unterschiede (u. a. Tumorbilogie, Therapieansprechen) wird das Lungenkarzinom in zwei grundlegende Subtypen, das NSCLC und das SCLC, unterteilt (25, 26). Das NSCLC umfasst hierbei ca. 80 % und das SCLC ca. 20 % aller Lungenkarzinome (18, 27). Gemäß der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) und der Internationalen Agentur für Krebsforschung (International Agency for Research on Cancer, IARC) erfolgt die Klassifikation anhand der Morphologie und der Immunhistochemie maligner Tumoren der Lunge in histologische Subtypen wie z. B. das Plattenepithelkarzinom, das Adenokarzinom, das großzellige Karzinom sowie das neuroendokrine Karzinom (28). Die dominierenden histologischen Subtypen des NSCLC sind das Plattenepithelkarzinom, in ca. einem Drittel der Fälle und das nicht-plattenepitheliale Adenokarzinom in ca. zwei Dritteln der Fälle (18, 27).

Therapieorientierende Leitlinien wie die S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) und die Onkologia-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) unterscheiden beim NSCLC zwischen dem Plattenepithelkarzinom und dem Nicht-Plattenepithelkarzinom (1, 5).

Histologische Bestimmung der PD-L1-Expression

Die histologische Bestimmung der PD-L1-Expression auf den Tumorzellen und den tumorinfiltrierenden Immunzellen ist von großer Bedeutung für die Therapiewahl und das prognostizierte Therapieansprechen des NSCLC (1, 5). Aufgrund der zunehmenden Verfügbarkeit von Anti-PD-L1 sowie Anti-Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1)-gerichteten monoklonalen Antikörpern, die für die Behandlung des Lungenkarzinoms zugelassen sind, ist eine Testung auf PD-L1-Expression bedeutsam für die Therapieplanung. Die Bestimmung der PD-L1-Expression erfolgt mithilfe verschiedener qualifizierter immunhistochemischer Analyseverfahren unter Verwendung einer formalinfixierten, paraffingebetteten Tumorbiospieprobe (29, 30). In Abhängigkeit vom verwendeten Testverfahren wird das Ergebnis als Prozentsatz positiver Tumorzellen (Tumor Proportion Score, TPS), positiver tumorinfiltrierender Immunzellen (Immune Cells, IC) oder als eine Kombination beider Werte (Combined Positive Score, CPS) angegeben. Gemäß der Leitlinien der DGHO sowie der AWMF wird für Patienten mit NSCLC eine Bestimmung der PD-L1-Expression vor Therapiebeginn empfohlen (1, 5). Zudem empfiehlt die DGHO die Untersuchung auf PD-L1-Expression bei allen Patienten im Stadium III nach definitiver Radiochemotherapie (1).

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Die Häufigkeit von Lungenkarzinomen hängt sowohl von Alter und Geschlecht als auch den zuvor genannten Risikofaktoren ab. Das Risiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken, nimmt mit dem Alter zu. Für Männer liegt das mediane Erkrankungsalter bei etwa 70 Jahren und für Frauen bei etwa 69 Jahren (3).

Laut des Robert Koch-Instituts (RKI) ist die standardisierte Erkrankungsrate für das Lungenkarzinom für Männer mit 51,8 pro 100.000 Personen deutlich höher als für Frauen mit 31,4 pro 100.000 Personen. Auch die altersstandardisierten Sterberaten aufgrund eines Lungenkarzinoms sind bei Männern höher. Diese lagen bei Männern für das Jahr 2021 bei 39,9 pro 100.000 verglichen mit 22,1 pro 100.000 bei Frauen. Folglich sind Lungenkarzinome die Ursache für 22,2 % aller karzinombedingten Todesfälle bei Männern und für 16,3 % bei Frauen (3). Die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten haben sich über die Zeit bei Männern und Frauen gegenläufig entwickelt. Seit Ende der 1990er Jahre sinken die Raten bei den Männern kontinuierlich, während sie bei den Frauen im gleichen Zeitraum ansteigen. Diese Entwicklung ist möglicherweise auf die unterschiedlichen Rauchgewohnheiten in den vergangenen Jahrzehnten zurückzuführen (3).

Prognose

Lungenkarzinom geht für die Patienten weiterhin mit einer ungünstigen Prognose einher. Mehr als 30 % der Patienten versterben innerhalb des ersten Jahres nach der Diagnose. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für Frauen ist gering (ca. 25 %) und liegt für Männer (ca. 19 %) noch niedriger (3).

Ein Hauptgrund für die schlechten Heilungsaussichten beim Lungenkarzinom ist die häufig verzögerte Diagnose in einem bereits fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, da die frühen Symptome wie Husten unspezifisch sind und die charakteristischen Symptome erst im Verlauf der Erkrankung auftreten. Zum Zeitpunkt der Diagnose befinden sich bereits drei Viertel der Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium, mehr als die Hälfte ist sogar schon im Stadium IV (Abbildung 3-2) (3, 31).

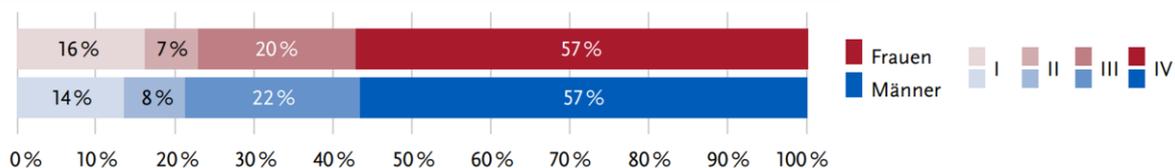


Abbildung 3-2: Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 2019 – 2020 (nur gültige Werte). Modifiziert nach RKI 2023.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (3)

Die Prognose für Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium ist deutlich schlechter, da die Überlebenswahrscheinlichkeit mit der Krankheitsprogression abnimmt (Abbildung 3-3).

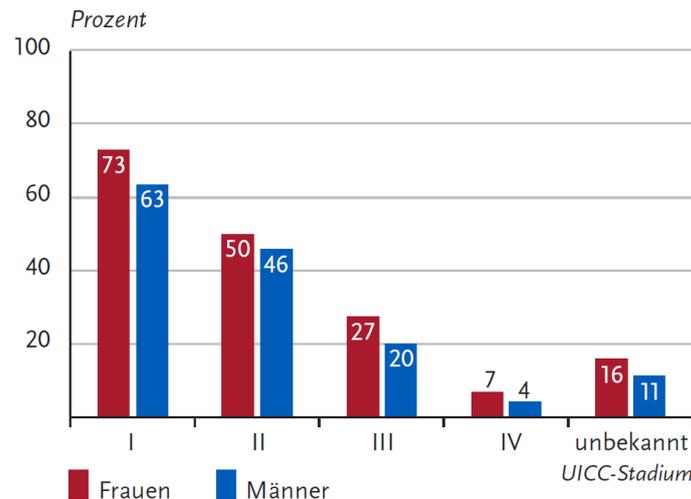


Abbildung 3-3: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht ICD-10 C33 bis C34, Deutschland 2016 bis 2018.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (32)

In den fortgeschrittenen Stadien IIIB, IIIC und IV liegt das mediane Gesamtüberleben unter der Standardchemotherapie lediglich bei acht bis zwölf Monaten (1, 33, 34). Nach fünf Jahren sind noch 4 % der Männer und 7 % der Frauen mit NSCLC im Stadium IV am Leben (32). Hirnmetastasen wirken sich dabei besonders negativ auf die Prognose aus. Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit unbehandelten Hirnmetastasen wird auf nur ein bis drei Monate geschätzt. Unter Chemotherapie blieb die Überlebenszeit von Patienten mit frühen Hirnmetastasen bei der Diagnose mit 6,2 Monaten gering (35).

Die Therapieziele in dieser Situation liegen vor allem in der Symptomlinderung, der Verbesserung oder dem Erhalt der Lebensqualität, dem Tumoransprechen und der Überlebensverlängerung (1, 5).

In den letzten Jahren hat die Integration von spezifischeren Therapien, wie z. B. Immuncheckpoint-Inhibitoren in den deutschen Versorgungsalltag von Patienten mit NSCLC die Prognose vieler Patienten deutlich verbessert (1). Nicht vorbehandelte Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, die mit einem PD-L1- bzw. PD-1-Inhibitor behandelt wurden, zeigten eine deutlich bessere Prognose im Vergleich zur Standardchemotherapie. Nach fünf Jahren waren noch 16,6 % der mit einem PD-L1-Inhibitor behandelten Patienten mit NSCLC und lediglich 8,5 % der mit Chemotherapie behandelten Patienten am Leben (36). Vorbehandelte Patienten mit NSCLC zeigten eine ähnlich gute 5-Jahres-Überlebensrate, bei der 13,4 % der mit einem PD-L1-Inhibitor behandelten Patienten mit NSCLC und lediglich 2,6 % der mit Chemotherapie behandelten Patienten nach fünf Jahren am Leben waren (37).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation umfasst die Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten 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 (4).

Die Zweitlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC verfolgt einen palliativen Therapieansatz, der vor allem eine verlängerte Überlebenszeit, eine Linderung tumorbedingter Symptome sowie die Verbesserung der Lebensqualität zum Ziel hat. Mit dem Anti-PD-1-Antikörper Tislelizumab steht für die dem Nutzendossier zugrunde liegende Zielpopulation, eine neue effektive Behandlungsmöglichkeit mit gutem Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil zur Verfügung, die diese relevanten Therapieziele adressiert.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Das Anwendungsgebiet von Tislelizumab umfasst die Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten 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 (4). Für diese Patienten kommen keine nichtmedikamentösen Behandlungsmöglichkeiten infrage.

Für Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium nach vorheriger platinbasierter Therapie ist im Allgemeinen keine kurative Therapie angezeigt. Die Therapie erfolgt palliativ mit dem Ziel, die Symptome zu lindern, die Lebensqualität zu erhalten, ein Tumorausprechen zu erzielen und damit das Gesamtüberleben zu verlängern (5).

Die Therapiewahl bei Patienten mit NSCLC erfolgt in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium, möglichen Vortherapien, dem Allgemeinzustand, Komorbiditäten und der Patientenpräferenz. Die Therapiewahl für eine systemische Therapie im fortgeschrittenen Stadium IIIB bis IV basiert primär auf dem Allgemeinzustand und berücksichtigt das Vorhandensein therapierbarer Mutationen, den PD-L1-Status sowie den histologischen NSCLC-Subtyp (1, 5). Außerdem spielt die Verträglichkeit der Therapie eine wichtige Rolle bei der Wahl der Behandlung und ist besonders bei chemotherapiebasierten Therapieansätzen zu berücksichtigen, da diese oft mit starken Nebenwirkungen verbunden sind (5). Immunonkologische Therapien erweisen sich als insgesamt verträglicher, weisen jedoch auch spezifische immunvermittelte Nebenwirkungen auf (5).

Die in der Vergangenheit üblichen Chemotherapien zeigten nur geringe Erfolge bei Patienten mit einem NSCLC im fortgeschrittenen Stadium. Ein Vergleich in der Zweitlinientherapie von Pemetrexed versus Docetaxel zeigte eine Gesamtansprechrate von unter 10 % in beiden Armen und eine mediane Gesamtüberlebensdauer von jeweils unter acht Monaten (38).

In den letzten Jahren konnte eine Verbesserung der Prognose durch neuartige Therapien wie Immuncheckpoint-Inhibitoren erreicht werden. Diese sind als Monotherapie oder in Kombination mit einer platinbasierten Therapie im Versorgungsalltag etabliert und haben bereits Einzug in die deutsche S3-Leitlinie der AWMF sowie die Onkopedia-Leitlinie der DGHO für das NSCLC gefunden (1, 5). Die Etablierung moderner immunhistochemischer und molekularer Analyseverfahren für die Charakterisierung von Tumorgewebe ermöglicht zudem die Differenzierung unterschiedlicher Tumorentitäten und einen spezifischeren und zielgerichteteren Therapieansatz. Die aktuellen deutschen Therapieleitlinien (S3-Leitlinie der AWMF sowie die Onkopedia-Leitlinie der DGHO) empfehlen daher vor Therapiebeginn eine immunhistochemische Analyse zur Bestimmung des PD-L1-Status und eine molekulare Analyse zur Identifizierung therapierelevanter Treibermutationen, wie z. B. ALK-Translokationen oder EGFR-Mutationen (Abschnitt 3.2.1) (1, 5). Infolgedessen haben die Entwicklung und der Einsatz neuer zielgerichteter Therapien zu einer Verbesserung der Remissionsraten und zu einer Verlängerung der medianen Überlebenszeit gegenüber der Chemotherapie geführt (1, 39, 40).

Im Folgenden werden die derzeit zur Verfügung stehenden, dem Anwendungsgebiet entsprechenden Behandlungsoptionen für vorbehandelte Patienten mit NSCLC beschrieben.

Therapieempfehlungen

Für Patienten mit NSCLC, bei denen eine therapierelevante genetische Alteration identifiziert wurde und die in der Erstlinientherapie eine molekular stratifizierte Therapie erhalten haben, steht bei Krankheitsprogression ein vielfältiges Spektrum an weiteren molekular stratifizierten Behandlungsoptionen sowie platinbasierten Chemo- oder Chemoimmuntherapien zur Verfügung (1, 5). Für Patienten ohne therapierbare Mutation sind die Behandlungsmöglichkeiten für eine weiterführende Therapielinie jedoch limitiert (1, 5).

S3-Leitlinie der AWMF

Im November 2022 erfolgte eine Aktualisierung der S3-Leitlinie der AWMF, in die nun verstärkt neuartige Therapien wie Immuncheckpoint-Inhibitoren Einzug gehalten haben. Die aktuelle S3-Leitlinie (Stand: März 2024) besagt, dass die Wahl der Zweitlinientherapie sich hierbei primär nach der erfolgten Erstlinientherapie richtet und zudem die Expression des Immunmarkers PD-L1 berücksichtigt (5). Mit der Aktualisierung der S3-Leitlinie der AWMF sind die Therapiemöglichkeiten in der Erstlinientherapie differenzierter geworden, so dass Patienten in der Zweitlinientherapie nach einer platinbasierten Erstlinientherapie nur noch begrenzte Therapieoptionen zur Verfügung stehen.

Für Patienten mit NSCLC mit plattenepithelialer Histologie im Stadium IV in gutem Allgemeinzustand nach einer Erstlinien-Kombinationschemotherapie empfiehlt die S3-Leitlinie eine Zweitlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper, sofern keine Kontraindikation gegen eine Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorliegt (Empfehlungsgrad A) (5).

Patienten mit NSCLC mit plattenepithelialer Histologie im Stadium IV nach einer Erstlinien-Kombinationschemotherapie mit Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) 2 kann eine Zweitlinientherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper angeboten werden, sofern keine Kontraindikation gegen eine Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorliegt (Empfehlungsgrad 0) (5). Als Therapieempfehlung nennt die S3-Leitlinie folgende Optionen:

- Atezolizumab (unabhängig vom PD-L1-Status)
- Nivolumab (unabhängig vom PD-L1-Status)
- Pembrolizumab (PD-L1-Expression ≥ 1 % der Tumorzellen)

Jeder dieser Immuncheckpoint-Inhibitoren zeigte in klinischen Studien in der Zweitlinientherapie ein verbessertes Gesamtüberleben sowie eine deutlich bessere Verträglichkeit mit einer geringeren Rate schwerer Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Standard-Zweitlinien-Chemotherapie (5).

Onkopedia-Leitlinie der DGHO

Die Onkopedia-Leitlinie der DGHO (Stand: November 2022) führt folgende Behandlungsoptionen unabhängig von dem PD-L1-Status und der Histologie als weiterführende Therapielinie auf: eine Monotherapie mit einem PD-1/PD-L1-Inhibitor, eine Monotherapie mit Zytostatika der 3. Generation (Gemcitabin, Vinorelbin), eine Monotherapie mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib (nach vorangegangener Chemotherapie) oder Best-Supportive-Care. Bei einer weiterführenden Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Inhibitor nennt die Onkopedia-Leitlinie Atezolizumab, Nivolumab und Pembrolizumab (letzteres nur bei TPS ≥ 1 %) als mögliche Behandlungsoptionen für beide NSCLC-Histologien. Die Autoren weisen darauf hin, dass eine Wirksamkeit einer PD-1/PD-L1-Inhibitor-Therapie nach erfolgter Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor nicht belegt ist (1).

Als weitere Therapieoption nennt die Onkopedia-Leitlinie unabhängig vom PD-L1-Status eine Therapie mit Docetaxel, ggf. in Kombination mit Angiogenese- bzw. Multikinase-Inhibitoren. Unabhängig von der Histologie wird hier Docetaxel als Monotherapie oder in Kombination mit Ramucirumab empfohlen (1, 5). Für das nicht-plattenepitheliale NSCLC steht zusätzlich Docetaxel in Kombination mit Nintedanib oder eine Pemetrexed-Monotherapie zur Verfügung (1, 5). Für das plattenepitheliale NSCLC empfiehlt die DGHO zudem eine Zweitlinientherapie mit einer Afatinib-Monotherapie (1). Eine Monotherapie mit Afatinib oder Erlotinib ist für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (bei Afatinib nur mit Plattenepithel-Histologie) nach erfolgter (platinbasierter) Chemotherapie als weiterführende Therapielinie zugelassen (41, 42).

Abweichend zur S3-Leitlinie führt die Onkopedia-Leitlinie eine alleinige Chemotherapie als Behandlungsoption ohne Bezug zum PD-L1-Status als Erstlinientherapieoption auf und empfiehlt eine bevorzugte Verwendung einer platinbasierten Kombinationschemotherapie. Diese Patienten haben die Möglichkeit einen PD-1/PD-L1-Inhibitor als Zweitlinientherapie zu erhalten.

Mit Tislelizumab steht den circa 37,7 % der Patienten mit NSCLC mit einem Progressionsereignis durch Metastasierung innerhalb von 15 Jahren (31) (Tabelle 3-6), die vorrangig eine Chemotherapie als Primärtherapie erhalten haben, nun eine zusätzliche, wirksame und gut verträgliche Therapieoption zur Verfügung.

Therapeutischer Bedarf im Anwendungsgebiet

Patienten im lokal fortgeschrittenen und metastasierten Stadium (IIIB bis IV) mit Krankheitsprogression steht lediglich ein palliativer Therapieansatz mit dem Ziel der Verlängerung der Überlebenszeit und Kontrolle von tumorassoziierten Symptomen zur Verfügung. Häufig zeigen diese Patienten eine Zunahme der lungenkarzinomspezifischen Symptomatik wie u. a. Dyspnoe, Husten, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen, Fieber oder Fatigue.

Trotz ständiger Verbesserung systemischer Therapieoptionen und Verbesserung des Therapiepektrums in der Erstlinientherapie, sind die Therapieoptionen in den weiterführenden Therapielinien für das NSCLC begrenzt, was sich in der ungünstigen Krankheitsprognose widerspiegelt (3). 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 in der Zweitlinie empfohlenen Zytostatika, wie die platinbasierte Chemotherapie, Docetaxel oder Pemetrexed, zeigen häufig ein ausgeprägtes Toxizitätsprofil und gehen mit starken Nebenwirkungen einher (43, 44). Alternative zielgerichtete Therapien wie Angiogenese- oder Multikinase-Inhibitoren weisen ein verbessertes Sicherheitsprofil auf, werden in der weiterführenden Therapie jedoch überwiegend in Kombination mit einer Chemotherapie empfohlen, so dass diese Therapiekombination ebenfalls durch ein ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil begleitet wird (1, 5). Als weitere Therapieoptionen stehen Immuncheckpoint-Inhibitoren, wie Anti-PD-1/PD-L1-Antikörper zur Verfügung. Im Gegensatz zu einer Chemotherapie, binden diese monoklonalen Antikörper spezifisch an die jeweilige Zielstruktur von Tumor- und Immunzellen und weisen ein verbessertes Sicherheitsprofil gegenüber einer Chemotherapie auf. Zudem konnten Anti-PD-1/PD-L1-Antikörper eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit und eine Verbesserung der Lebensqualität gegenüber einer Monotherapie mit Docetaxel zeigen (1, 5, 45). Allerdings können immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten, die sich je nach PD-1/PD-L1-Inhibitor unterscheiden können (46). Eine Meta-Analyse zeigt, dass verschiedene PD-1/PD-L1-Inhibitoren unterschiedliche behandlungsbedürftige Nebenwirkungen hervorrufen (46).

Patientenpräferenzstudien zur Therapieentscheidung bei bösartigen Erkrankungen und insbesondere beim NSCLC zeigen, dass Patienten generell ein gut verträgliches Arzneimittel gegenüber einer Therapie mit starken Nebenwirkungen präferieren (47, 48). Tislelizumab kann hier das Behandlungsangebot erweitern und bietet dem Arzt die Möglichkeit ein individuell passendes Therapieregime für den Patienten zu finden. Es besteht ein Bedarf an hochwirksamen und gut verträglichen Arzneimitteln, welche die Prognose der Patienten mit NSCLC verbessern.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Tislelizumab

Der monoklonale Anti-PD-1-Antikörper Tislelizumab erweitert das Therapiespektrum für eine systemische Therapie für Patienten mit NSCLC mit vorangegangener platinbasierter Therapie. Mit diesem Immuncheckpoint-Inhibitor steht Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB/IIIC) und metastasiertem NSCLC (Stadium IV) unabhängig von der Histologie und der PD-L1-Expression eine weitere immunonkologische Behandlungsoption zur Verfügung.

Die Ergebnisse der randomisierten Phase III-Studie RATIONALE 303, die Patienten mit NSCLC im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium nach vorheriger Chemotherapie eingeschlossen hat, zeigen eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens um 5 Monate im Vergleich zu einer Therapie mit Docetaxel unabhängig vom PD-L1-Status. Zudem zeichnet sich Tislelizumab durch eine gute Verträglichkeit im Vergleich zu Docetaxel aus. Ergebnisse der RATIONALE 303 zeigen, dass trotz längerer Expositionszeit mit Tislelizumab weniger Patienten im Tislelizumab- als im Docetaxel-Studienarm über unerwünschte Ereignisse (UE), die unter Behandlung auftreten, klagten (75,7 % vs. 93,8 %). Insbesondere schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) (16,1 % vs. 66,3 %) traten unter einer Behandlung mit Tislelizumab seltener auf als unter Docetaxel (49).

Somit erfüllt Tislelizumab als Arzneimittel wichtige Ziele der palliativen Therapie bei Patienten mit NSCLC mit einer klinisch bedeutsamen Verlängerung des Gesamtüberlebens, einem verlängerten Therapieansprechen und einem günstigen Sicherheitsprofil. Tislelizumab deckt daher den anhaltend hohen therapeutischen Bedarf und stellt für Patienten mit NSCLC im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium nach vorheriger platinbasierter Therapie eine weitere Behandlungsoption dar.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

In Deutschland werden epidemiologische Daten am RKI auf Bundesebene zusammengeführt und epidemiologische Maßzahlen in den Datenbanken des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) nach ICD-10 zur Verfügung gestellt. Bundesweite Daten zum NSCLC im fortgeschrittenen Stadium liegen für Deutschland nicht vor. Deshalb beziehen sich die weiteren Darstellungen zur Inzidenz und Prävalenz auf das Lungenkarzinom in der Gesamtheit (ICD-10 C33 „Bösartige Neubildung der Trachea“ und ICD-10 C34 „Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge“). Basierend auf der Datenbank des ZfKD liegen derzeit Zahlen zur Prävalenz bis einschließlich 2019 und zur Inzidenz bis einschließlich 2022 vor (Stand der Datenbank: 05.09.2024). Für die Darstellung und Fortschreibung der Inzidenz werden jedoch nur die Daten bis 2021 herangezogen. Gemäß ZfKD sind vor allem die Zahlen für das letzte Inzidenzjahr 2022 als vorläufig anzusehen, da noch mit einem nachträglichen Anstieg im einstelligen Prozentbereich gerechnet wird (50). Somit sind die aktuell verfügbaren Daten für das Jahr 2022 mit deutlichen Unsicherheiten behaftet und werden aus diesem Grund im vorliegenden Dossier für die Darstellung der Inzidenz nicht berücksichtigt.

Eigene Berechnungen zur Inzidenz und Prävalenz wurden in Microsoft Excel mit ungerundeten Zahlen durchgeführt und entsprechend kaufmännisch auf die dargestellten Werte gerundet (2).

Inzidenz der Erkrankung

Das Lungenkarzinom gehört in Deutschland zu den häufigsten bösartigen Erkrankungen – bei Männern ist diese die zweithäufigste, bei Frauen nach Brust- und Darmkrebs die dritthäufigste bösartige Erkrankung (3).

Tabelle 3-3: Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 bis C34)

Jahr	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Inzidenz, rohe Rate pro 100.000 Einwohner								
Frauen	50,0	51,9	53,0	53,1	54,0	57,0	55,4	57,6
Männer	92,3	92,6	90,1	89,1	88,5	88,4	85,0	85,7
Gesamt	70,7	71,9	71,3	70,9	71,0	72,5	70,0	71,4
Inzidenz, Fallzahlen								
Frauen	20.628	21.526	22.139	22.223	22.679	23.979	23.358	24.258
Männer	36.620	37.183	36.591	36.346	36.182	36.230	34.873	35.170
Gesamt	57.248	58.709	58.730	58.569	58.861	60.209	58.231	59.428
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								
Quelle: (2)								

Die Neuerkrankungsrate steigt mit dem Alter (Abbildung 3-4). Das Erkrankungsalter bei der Erstdiagnose des Lungenkarzinoms lag im Jahr 2020 im Median bei 70 Jahren bei Männern und bei 69 Jahren bei Frauen (3).

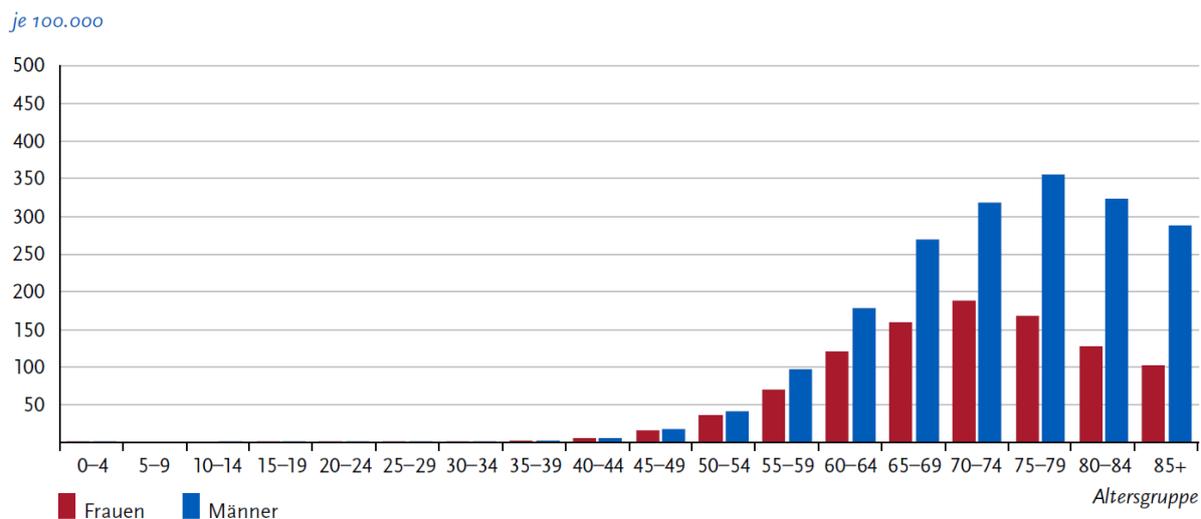


Abbildung 3-4: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C33 bis C34, Deutschland 2019 bis 2020

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (3)

Die altersstandardisierten Erkrankungsrate entwickeln sich bei beiden Geschlechtern gegenläufig. Seit Ende der 1990er Jahre steigt die Erkrankungsrate bei Frauen kontinuierlich an, während die Erkrankungs- und Sterberate bei Männern im gleichen Zeitraum zurückging (Abbildung 3-5). Diese unterschiedliche Entwicklung kann auf die bereits länger zurückliegende Veränderung der Rauchgewohnheiten zurückgeführt werden und wird sich vermutlich noch weiter fortsetzen (3).

je 100.000 (alter Europastandard)

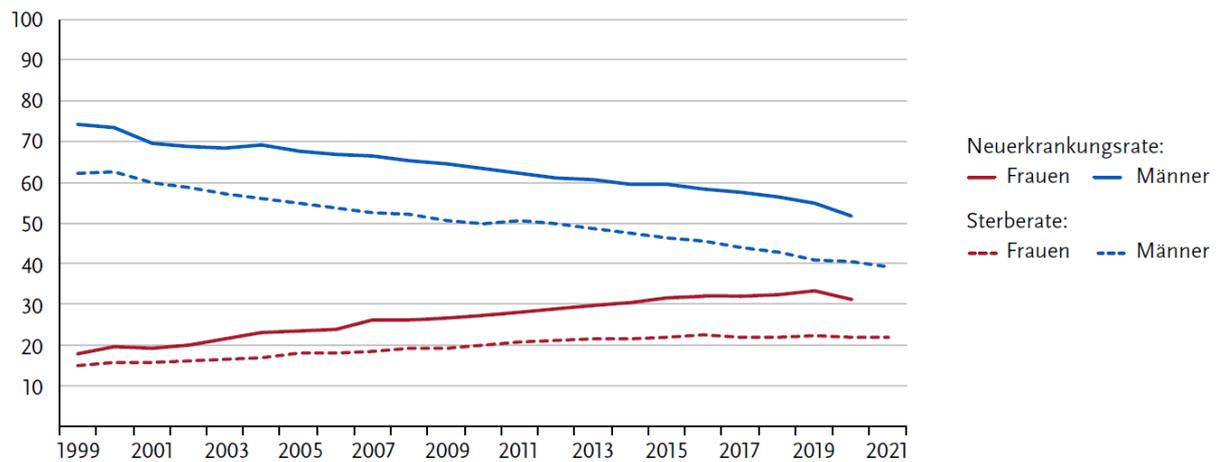


Abbildung 3-5: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C33 bis C34

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (3)

Obwohl die Inzidenzrate bei Männern in den letzten Jahren abnahm, stieg die absolute Anzahl von Neuerkrankungen aufgrund der demografischen Entwicklung in Deutschland bis 2010 leicht an, um dann auf etwa gleichem Niveau zu bleiben (Abbildung 3-6). Bei Frauen führten die Zunahme der Inzidenzrate und die demografische Entwicklung insgesamt zu einer Zunahme der Anzahl der Neuerkrankungen.

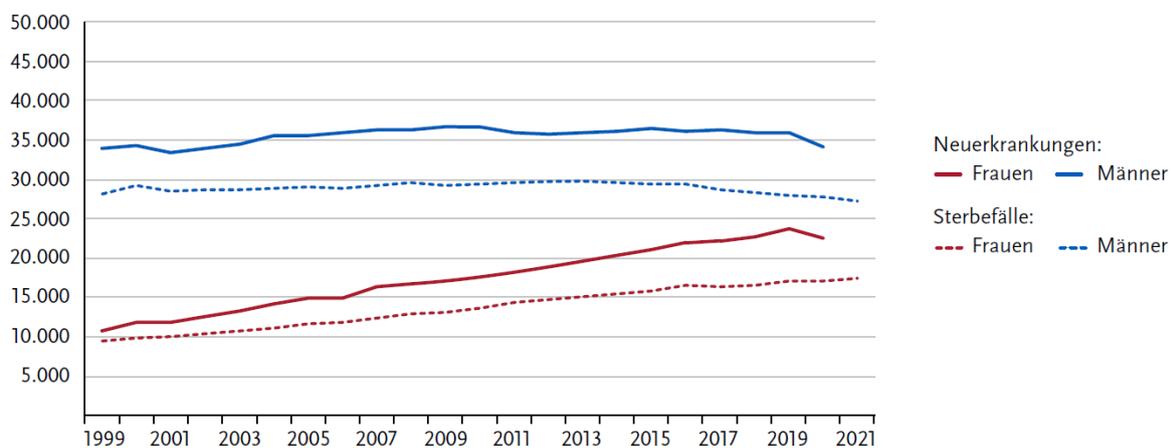


Abbildung 3-6: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C33 bis C34

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (3)

Prävalenz der Erkrankung

Die 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 bis C34) lag nach Angaben des RKI gemäß ZfKD-Abfrage im Jahr 2019 bei insgesamt etwa 93.482 Fällen (39.453 Frauen und 54.029 Männer) (2, 50). In Tabelle 3-4 sind die rohen Raten sowie die Fallzahlen der zum jeweiligen Stichtag lebenden Personen angegeben, die innerhalb der fünf vorangegangenen Jahre an einem bösartigen Tumor der Lunge erkrankt sind.

Tabelle 3-4: 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 bis C34)

Jahr	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
5-Jahres-Prävalenz, rohe Rate pro 100.000 Einwohner								
Frauen	70,6	74,3	77,9	82,0	86,2	90,1	92,0	93,6
Männer	128,7	129,4	130,6	130,5	130,7	133,7	132,9	131,7
Gesamt	99,0	101,3	103,7	105,9	108,1	111,6	112,2	112,4
5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen								
Frauen	29.040	30.625	32.225	34.146	36.036	37.788	38.701	39.453
Männer	50.677	51.204	52.006	52.885	53.206	54.606	54.440	54.029
Gesamt	79.717	81.829	84.231	87.031	89.242	92.394	93.141	93.482
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (2)								

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	
Tislelizumab zur Anwendung bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie	781 – 1.849	PD-L1-Expression ≥ 1 %: 499 – 1.106	686 – 1.625	PD-L1-Expression ≥ 1 %: 438 – 972
		PD-L1-Expression < 1 %: 282 – 743		PD-L1-Expression < 1 %: 248 – 653
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (2)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Tislelizumab ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten 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. (4). Für dieses Anwendungsgebiet stehen keine spezifischen epidemiologischen Daten zur Verfügung. Aus diesem Grund wurde die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Tislelizumab ausgehend von der Anzahl der Patienten mit einem Lungenkarzinom schrittweise unter Berücksichtigung der Anwendungskriterien berechnet (Abbildung 3-7).

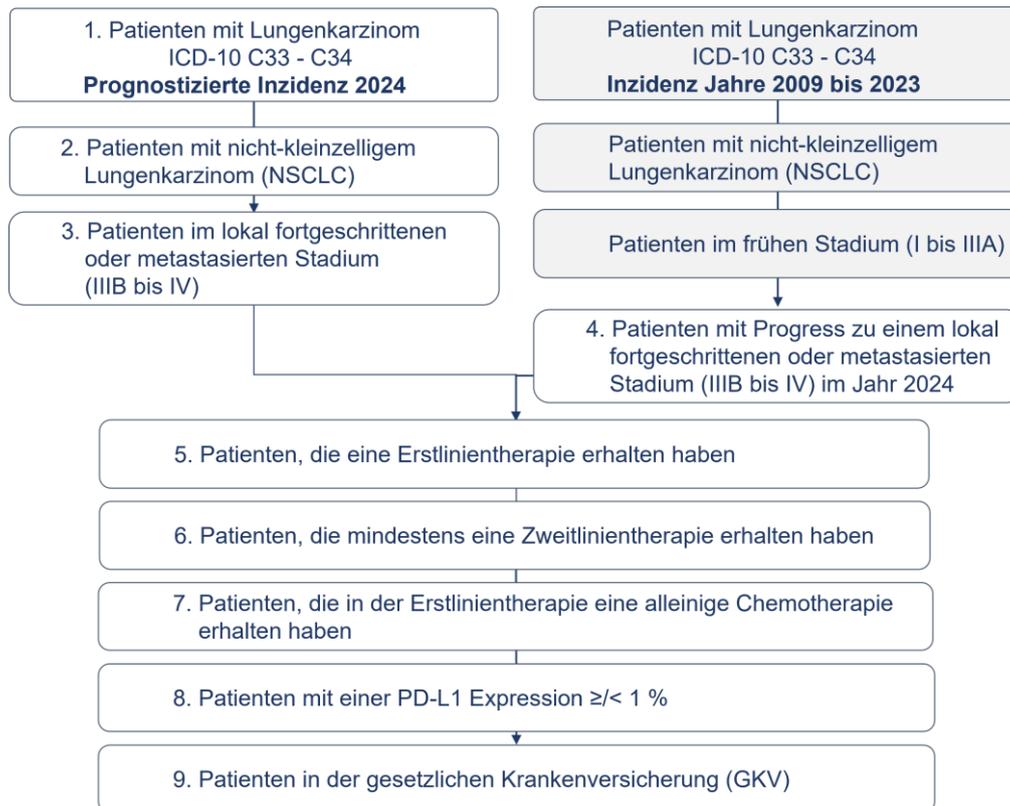


Abbildung 3-7: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Im Folgenden werden die in den herangezogenen Quellen aufgeführten Werte sowie die Berechnungen der Ober- und Untergrenze kaufmännisch auf eine Nachkommastelle gerundet angegeben. Die genauen Werte sind der Originalquelle bzw. dem zugehörigen Dokument „Herleitung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Tislelizumab - NSCLC 2L“ zu entnehmen, in welchem weiterhin die zugehörigen Seitenzahlen der verwendeten Quellen aufgeführt sind (2).

Schritt 1: Patienten mit Lungenkarzinom

Als Ausgangswert für die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird die Anzahl der für Deutschland im Jahr 2024 prognostizierten neuerkrankten Patienten (Inzidenz) mit Lungenkarzinom (ICD-10 C33 bis 34) von 59.851 Patienten (Tabelle 3-9) für die weiteren Berechnungsschritte zugrunde gelegt.

Schritt 2: Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)

Der Anteil der Patienten mit NSCLC an der Gesamtzahl der Patienten mit einem Lungenkarzinom wurde mittels einer umfangreichen Registereauswertung der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) vom Februar 2020 bestimmt (27). Diese Analyse ist die umfassendste Auswertung deutscher Krebsregister und beruht auf 281.482 Patientendatensätzen von 27 Krebsregistern aus 14 Bundesländern. Im Bericht vom Februar 2020 liegen aus den Jahren 2000 bis 2018 für 218.907 Patienten Informationen zum histologischen Subtyp vor. Bei 38.180 Patienten wurde ein SCLC dokumentiert, was einem Anteil von 17,4 % entspricht. Im Umkehrschluss liegt der Anteil der Patienten mit einem NSCLC somit bei 82,6 % (27).

Das IQWiG hat im Rahmen der Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD zur Bestimmung der bundesweiten Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) den Anteil von Patienten mit NSCLC an allen Patienten mit einem Lungenkarzinom berichtet. Von den Fallmeldungen der neu diagnostizierten Lungenkarzinome der Jahre 2009 bis 2014 (261.707 Patienten) ermittelt das IQWiG einen Anteil von Patienten mit NSCLC von 73,6 % bis 83,6 % (51).

Zusammenfassend liefern sowohl das ADT als auch die Erhebung des IQWiG valide und repräsentative Daten für den Anteil der Patienten mit NSCLC, weshalb die sich aus diesen beiden Quellen ergebende Spanne von 73,6 % bis 83,6 % für die weitere Berechnung der Patienten mit NSCLC zugrunde gelegt wird. Bezogen auf die prognostizierte Inzidenz der Patienten mit Lungenkarzinom für das Jahr 2024 ergibt sich damit eine Anzahl von 44.050 bis 50.035 Patienten mit NSCLC (2).

Schritt 3: Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (IIIB bis IV)

Entsprechend der Zulassung ist Tislelizumab zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC indiziert. Dies umfasst gemäß der UICC-Klassifikation, 8. Auflage, die Stadien IIIB, IIIC und IV. Die 8. Auflage der UICC-Klassifikation unterscheidet sich von der 7. Auflage primär durch das neu hinzugekommene Stadium IIIC, welches zuvor innerhalb der Kriterien des Stadiums IIIB erfasst war.

Der Anteil der Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Diagnose im Stadium IIIB bis IV befinden, wurde anhand der Daten der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG), den Ergebnissen des IQWiG und dem Deutschen Krebsregister e. V. (DKR), ehemals Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) berechnet.

Die Auswertungen der DKG berücksichtigen die UICC-Klassifikation der 8. Auflage. In der Analyse von aktuell 24.563 Patienten mit NSCLC lag der Anteil der Patienten im Stadium IIIB bei 8,3 % und im Stadium IIIC bei 3,6 %, also insgesamt 11,9 %. Der Anteil an Patienten mit NSCLC im Stadium IV betrug 47,8 % (52).

Im Report des IQWiG zur Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD zur Bestimmung der Zielpopulation in der GKV werden die Anteile der Patienten nach Stadium gemäß der UICC-Klassifikation, 7. Auflage, berichtet. Von 109.146 analysierten Patienten befanden sich 9,6 % im Stadium IIIB und 50,4 % im Stadium IV (51).

Die Analyse der groß angelegten, repräsentativen Registerstudie der DKR (ehemals GEKID) beruht auf 12 von 16 Krebsregistern der Bundesländer und umfasst aktuell 132.612 Patienten, die im Zeitraum zwischen 2002 und 2010 mit einem Lungenkarzinom diagnostiziert wurden. In dieser Analyse betragen die Anteile der Patienten im Stadium IIIB 16,3 % (Frauen 13,9 % und Männer 17,2 %) und der Patienten im Stadium IV 48,4 % (Frauen 52,6 % und Männer 47,0 %) (2, 53).

Auf Basis dieser Datenlage kann angenommen werden, dass der Anteil der Patienten, die mit Stadium IIIB/IIIC diagnostiziert werden, bei 9,6 % bis 16,3 % liegt. Zudem ist bei 47,8 % bis 50,4 % der Patienten bei Diagnose die Erkrankung bereits metastasiert (Stadium IV).

Somit befinden sich 57,4 % bis 66,7 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium IIIB bis IV, was bezogen auf die 44.050 bis 50.035 Patienten mit NSCLC einem Anteil von 25.285 bis 33.373 Patienten entspricht.

Schritt 4: Patienten mit Krankheitsprogression zu einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium im Jahr 2024

Die Betrachtung von Patienten, die sich bei Diagnose bereits in den Stadien IIIB bis IV befinden, lässt Patienten unberücksichtigt, die in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und im Krankheitsverlauf einer Krankheitsprogression oder Rezidiv in ein fortgeschrittenes Stadium zeigen.

Die Datenlage zum Progressionsgeschehen von Patienten mit einer NSCLC-Diagnose in den Stadien I bis IIIA ist limitiert. Lediglich das Tumorregister München (TRM) erfasst den Anteil der Patienten mit NSCLC, die innerhalb von 15 Jahren nach Diagnosestellung eine Metastasierung als Progressionsereignis erleiden. In den Jahren 1998 bis 2020 wurden 22.645 Patienten erfasst, die bei der Erstdiagnose keine Fernmetastasen aufwiesen (31). Das TRM gibt die kumulative Inzidenz des erstmaligen Progressionsereignisses (Fernmetastase) bei Patienten pro Jahr nach Erstdiagnose des NSCLC an. Innerhalb von 15 Jahren entwickelten 37,7 % der Patienten eine Fernmetastase (31). Aus der kumulativen Inzidenz können die jährlichen Ereignisraten für eine Metastasierung für die Jahre 1 bis 15 nach Erstdiagnose berechnet werden (2). Bezogen auf die Anzahl der Patienten, die in den Jahren 2009 bis 2023 neu an NSCLC in einem früheren Stadium erkrankt sind, können so die Patienten ermittelt werden, deren Erkrankung in den Jahren 2009 bis 2023 in einem früheren Stadium diagnostiziert wurde und die im Betrachtungsjahr 2024 einen Progress (Fernmetastase) entwickelt haben (Tabelle 3-6).

Von den in den jeweiligen Diagnosejahren neu erkrankten Patienten liegt bei 73,6 % bis 83,6 % ein NSCLC vor (siehe Schritt 2). Der Anteil der Patienten, deren Erkrankung in einem frühen Stadium diagnostiziert wird, ergibt sich aus Schritt 3. Da in Summe bei 57,4 % bis 66,7 % der Patienten bei Diagnose ein fortgeschrittenes NSCLC (Stadium IIIB bis IV) festgestellt wird, befinden sich im Umkehrschluss 33,3 % bis 42,6 % der Patienten in einem frühen Stadium der Erkrankung (Stadium I bis IIIA). Von allen Patienten, die in den Jahren 2009 bis 2023 die Diagnose NSCLC im frühen Stadium erhalten haben, tritt in Summe voraussichtlich bei 5.489 bis 7.977 Patienten im Betrachtungsjahr 2024 ein Progressionsereignis (erstmaliges Auftreten einer Fernmetastase) auf (Tabelle 3-6). Diese Patienten werden damit Teil des Anwendungsgebietes von Tislelizumab und sind zu den im Jahr 2024 voraussichtlich neu diagnostizierten Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC zu addieren. In Summe lässt sich die Zahl der Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC im Jahr 2024 auf 30.774 bis 41.350 Patienten schätzen.

Allerdings lässt diese Betrachtung Patienten unberücksichtigt, die in ein Stadium IIIB/C progredieren. Gleichzeitig werden Progressionsereignisse von Stadium IIIB nach Stadium IV mitbetrachtet, wodurch sich gegenläufige Abweichungen ergeben. Zudem vernachlässigt das Vorgehen Patienten, die bereits im Vorjahr des Betrachtungsjahres Metastasen entwickelt haben. Dadurch sind die Angaben mit einer geringen Unsicherheit behaftet.

Tabelle 3-6: Berechnung der Anzahl von Patienten mit NSCLC aus früheren Stadien mit Krankheitsprogression

Zeit bis zum ersten Progressionsereignis (Fernmetastase nach Erstdiagnose)	Inzidenz im Diagnosejahr	Anzahl der Patienten mit NSCLC (%-Spanne gemäß Schritt 2)		Anzahl der Patienten mit NSCLC im Stadium I bis IIIA (%-Spanne reziprok zu Schritt 3)		Kumulative Inzidenz ^a	Jährliche Ereignis-rate	Anzahl der Patienten mit NSCLC im Stadium I bis IIIA, die vsl. eine Fernmetastase entwickeln ^{b,c}
		73,6 %	83,6 %	33,3 %	42,6 %			
1 Jahr	2023: 59.710	43.946	49.917	14.634	21.265	19,9 %	19,9 %	2.912 – 4.232
2 Jahre	2022: 59.569	43.842	49.799	14.600	21.215	28,1 %	8,2 %	1.197 – 1.740
3 Jahre	2021: 59.428	43.739	49.682	14.565	21.164	31,2 %	3,1 %	452 – 656
4 Jahre	2020: 58.231	42.858	48.681	14.272	20.738	33,0 %	1,8 %	257 – 373
5 Jahre	2019: 60.209	44.314	50.335	14.757	21.443	34,2 %	1,2 %	177 – 257
6 Jahre	2018: 58.861	43.322	49.208	14.426	20.963	35,0 %	0,8 %	115 – 168
7 Jahre	2017: 58.569	43.107	48.964	14.355	20.859	35,7 %	0,7 %	100 – 146
8 Jahre	2016: 58.730	43.225	49.098	14.394	20.916	36,2 %	0,5 %	72 – 105
9 Jahre	2015: 58.709	43.210	49.081	14.389	20.908	36,4 %	0,2 %	29 – 42
10 Jahre	2014: 57.248	42.135	47.859	14.031	20.388	36,8 %	0,4 %	56 – 82
11 Jahre	2013: 56.270	41.415	47.042	13.791	20.040	37,0 %	0,2 %	28 – 40

Zeit bis zum ersten Progressionsereignis (Fernmetastase nach Erstdiagnose)	Inzidenz im Diagnosejahr	Anzahl der Patienten mit NSCLC (%-Spanne gemäß Schritt 2)		Anzahl der Patienten mit NSCLC im Stadium I bis IIIA (%-Spanne reziprok zu Schritt 3)		Kumulative Inzidenz ^a	Jährliche Ereignisrate	Anzahl der Patienten mit NSCLC im Stadium I bis IIIA, die vsl. eine Fernmetastase entwickeln ^{b,c}
12 Jahre	2012: 55.320	40.716	46.248	13.558	19.701	37,1 %	0,1 %	14 – 20
13 Jahre	2011: 54.781	40.319	45.797	13.426	19.509	37,3 %	0,2 %	27 – 39
14 Jahre	2010: 55.193	40.622	46.141	13.527	19.656	37,5 %	0,2 %	27 – 39
15 Jahre	2009: 54.642	40.217	45.681	13.392	19.460	37,7 %	0,2 %	27 – 39
Summe								5.489 – 7.977
<p>a: Die kumulative Inzidenz beruht auf den Daten des TRM. b: jährliche Ereignisrate (%) x Anzahl inzidenter Patienten mit NSCLC in früheren Stadien im jeweiligen Jahr. c: Die Berechnungen der an NSCLC im Stadium I bis IIIA neu erkrankten Patienten können in der Excel-Datei zur Herleitung der Zielpopulation nachvollzogen werden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (2, 31)</p>								

Schritt 5: Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten

Tislelizumab ist in dem Anwendungsgebiet, welches dem Nutzendossier zugrunde liegt, zur Verwendung bei vorbehandelten Patienten mit NSCLC in Stadium IIIB/C bis IV angezeigt. Die Schätzung des Anteils der Patienten, die zunächst eine Erstlinientherapie erhalten, beruht auf Daten der europäischen Epidemiological Study to Describe NSCLC Clinical Management Pattern in Europe-Lung (EPICLIN-LUNG)-Studie sowie Daten einer publizierten retrospektiven Krankenkassendatenanalyse aus Deutschland (54, 55). Beide zugrundeliegenden Datenquellen wurden bereits in den tragenden Gründen zu den Beschlüssen mehrerer Verfahren vom G-BA herangezogen (56-59). Diese Quellen liefern somit valide Daten in Bezug auf die Behandlungsmuster von Patienten mit NSCLC.

In der multinationalen Beobachtungsstudie EPICLIN-LUNG erhielten 163 der 212 im Stadium IV diagnostizierten Patienten mit NSCLC eine systemische Erstlinientherapie (54). Dies entspricht einem Anteil von 76,9 %. Angaben über die Anteile der Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/C, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten haben, gehen aus der Publikation nicht hervor, wodurch eine mögliche Unterschätzung vorliegt.

Bei einer deutschen Krankenkassendatenanalyse wurden Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV in dem Zeitraum von 01. Januar 2011 bis 31. Dezember 2016 analysiert (n = 1.741). Für 1.009 Patienten standen Daten über 36 Monate nach der Diagnose zur Verfügung. Von diesen Patienten erhielten 3,9 % keine systemische Therapie. Demnach erhielten 96,1 % der Patienten eine systemische Erstlinientherapie (55).

Tabelle 3-7: Anteil der Patienten mit NSCLC, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten

Literatur	Art der Studie Erhebungszeitraum	Studien- population	Gesamtzahl der Patienten	Anteil der Erstlinienpatienten
Carrato et al. 2014	EPICLIN-LUNG Studie Multinationale europäische Beobachtungsstudie	NSCLC Stadium IV	212	76,9 %
Hardtstock et al. 2020	GKV-Routinedatenanalyse 2011 - 2016	NSCLC Stadium IIIB/IV	1.009	96,1 %
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (54, 55)				

Aus den angegebenen Quellen ergibt sich eine Spanne von 76,9 % bis 96,1 % für die Berechnung des Anteils an Erstlinienpatienten. Dies entspricht in Summe einer Patientenzahl von 23.665 bis 39.737 Patienten.

Schritt 6: Patienten, die mindestens eine Zweitlinientherapie erhalten

Aus einer publizierten deutschen Krankenkassendatenanalyse von Hardtstock et al. geht der Anteil an Patienten hervor, die nach erhaltener Erstlinientherapie mindestens eine Zweitlinientherapie erhalten und somit für die Betrachtung der Zielpopulation in dem vorliegenden Anwendungsgebiet relevant sind. (55).

Bei dieser Krankenkassendatenanalyse handelt es sich um eine Auswertung von Daten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) PLUS aus Sachsen und Thüringen, die Angaben zu ca. 3,2 Millionen Versicherten für den Zeitraum vom 01. Januar 2011 bis zum 31. Dezember 2016 enthält. Insgesamt wurden 1.741 geeignete Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC im Stadium IIIB oder IV identifiziert. Für 1.009 Patienten standen Daten über 36 Monate nach der Diagnose zur Verfügung. Im Beobachtungszeitraum verstorbene Patienten wurden ebenfalls mit ausgewertet. Von den beobachteten Patienten erhielten 3,87 % keine systemische Therapie, 58,97 % ausschließlich eine Erstlinientherapie, 22,30 % zusätzlich eine Zweitlinientherapie, 9,71 % zusätzlich eine Drittlinientherapie und 5,15 % zusätzlich weitere Folgelinientherapien (55). In Summe erhielten demnach 37,2 % der Patienten mindestens eine Zweitlinientherapie (kaufmännisch auf eine Nachkommastelle gerundet) (2). Durch die in der vorliegenden Analyse von Hardtstock et al. definierten Ein- und Ausschlusskriterien und den daraus resultierenden Ausschluss von Patienten, die eine Therapie erhalten haben, welche sowohl für die Behandlung des NSCLC als auch des SCLC zugelassen ist, liegt eine geringe Unterschätzung dieser Anteile vor.

Aus dieser Quelle lässt sich ableiten, dass in Summe 37,2 % der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC bereits vorbehandelt sind und nach einer Erstlinientherapie mindestens noch eine Zweitlinientherapie erhalten. Bezogen auf die errechnete Patientenzahl aus Schritt 4 ergeben sich daraus 8.794 bis 14.766 Patienten für die weiteren Schritte zur Herleitung der Zielpopulation.

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

Zur Ermittlung des Anteils an Patienten unter Berücksichtigung ihrer Vorbehandlung in der Erstlinientherapie bilden bisherige Nutzenbewertungsverfahren die Grundlage für den angenommenen prozentualen Anteil. Seitens des G-BA wurde in den Verfahren zu Sotorasib und Capmatinib aus dem Jahr 2022 in den tragenden Gründen ein Prozentsatz von 10,7 % für den Anteil an Patienten mit einer Chemotherapie als Erstlinientherapie festgelegt (59, 60). Dieser Wert wurde im Rahmen des Nutzendossiers zu Sotorasib im Jahr 2022 beschrieben (61). Beide dieser genannten Verfahren beziehen sich auf Patienten mit NSCLC, welche eine KRAS bzw. Protoonkogen MET Exon 14 (METex14)-Skipping Mutation aufweisen. Gemäß der Onkopedia-Leitlinie der DGHO werden diese Patienten in der Erstlinientherapie analog dem Therapiealgorithmus für nicht-molekulare stratifizierte medikamentöse Therapien im fortgeschrittenen Stadium therapiert und somit für die Erstlinientherapie analog dem Therapiealgorithmus des hier vorliegenden Anwendungsgebiet von Tislelizumab (1). Somit können diese Anteilswerte auf die Herleitung der Zielpopulation übertragen werden.

Angewendet auf die ermittelte Anzahl von Patienten mit mindestens einer Zweitlinientherapie kann angenommen werden, dass 941 bis 1.580 Patienten mit einer alleinigen Chemotherapie vorbehandelt wurden.

Schritt 8: Patienten mit einer PD-L1-Expression \geq / $<$ 1 %

Zur Berechnung des Anteils an Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq / $<$ 1 %) werden publizierte Daten aus verschiedenen Quellen herangezogen. Die klinischen Studien KEYNOTE 001 und KEYNOTE 010 schlossen Patienten mit NSCLC der Stadien IIIB/IV ein, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie fortgeschritten ist. Eine Analyse des Anteils an Patienten mit PD-L1-positiven (PD-L1 \geq 1 %) Tumoren ergab für die Studie KEYNOTE 001 einen Prozentsatz von 70,0 % sowie für die Studie KEYNOTE 010 einen Prozentsatz von 66,4 % (62). Die Anteilswerte aus der Studie KEYNOTE 001 und KEYNOTE 010 wurden ebenfalls in den tragenden Gründen zum Beschluss eines vorangegangenen Verfahrens vom G-BA herangezogen (63). In der multizentrischen, randomisierten Studie CA209-9LA, die nicht vorbehandelte Patienten mit NSCLC im Stadium IV ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren einschloss, lag der Anteil der Patienten mit einer PD-L1-Expression \geq 1 % bei 60,7 % und einer PD-L1-Expression $<$ 1 % bei 39,3 % (64).

Bei einer globalen multizentrischen retrospektiven Beobachtungsstudie wurde im Zeitraum von 2016 bis 2017 der PD-L1 Status von Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC im Stadium IIIB oder IV ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen (n = 1064) erhoben (65). Die Auswertung der globalen Studienzentren zeigt, dass 53 % der Patienten eine PD-L1-Expression \geq 1 % und 47 % der Patienten eine PD-L1-Expression $<$ 1 % aufweisen (65).

Für die weitere Berechnung der Zielpopulation wird für den Anteil an Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ eine Spanne von 53 % bis 70,0 % verwendet. Dies entspricht einer Anzahl von 499 bis 1.106 Patienten. Dementsprechend entfallen auf den Anteil der Patienten mit einer PD-L1-Expression $< 1\%$ 282 bis 743 Patienten, anteilig 30,0 % bis 47 %.

Schritt 9: Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)

Für die Bestimmung der Zielpopulation sind ausschließlich Patienten, die in der GKV versichert sind, zu berücksichtigen. Für die Anzahl der GKV-Versicherten wurden die Angabe des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) (Stichtag: 01. September 2024) sowie die Angaben zur Gesamtbevölkerung Deutschlands vom Statistischen Bundesamt (Destatis) (Stichtag: 30. Juni 2024) herangezogen. Bei 74.412.613 gesetzlich Versicherten und einem Bevölkerungsstand von 84.708.010 Personen ergibt sich ein Anteil von 87,8 % in der GKV (66, 67). Entsprechend beläuft sich die Anzahl der Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ in der GKV-Zielpopulation auf 438 bis 972 Patienten. Für die Patientenpopulation mit einer PD-L1-Expression $< 1\%$ beträgt der Anteil in der GKV-Zielpopulation 248 bis 653 Patienten.

Herleitung der Zielpopulation

Ausgehend von den oben berechneten Anteilen wird in Tabelle 3-8 schrittweise die Anzahl der Patienten bzw. die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation zusammengefasst.

Tabelle 3-8: Herleitung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Anteil	Anzahl Patienten	
1. Patienten mit Lungenkarzinom, prognostizierte Inzidenz 2024	100 %	59.851	
2. Patienten mit NSCLC	73,6 % – 83,6 %	44.050 – 50.035	
3. Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (IIIB bis IV)	57,4 % – 66,7 %	25.285 – 33.373	30.774 – 41.350
4. Patienten mit Krankheitsprogression zu einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (IIIB bis IV) im Jahr 2024		5.489 – 7.977	
5. Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten haben	76,9 % – 96,1 %	23.665 – 39.737	
6. Patienten, die mindestens eine Zweitlinientherapie erhalten haben	37,2 %	8.794 – 14.766	
7. Patienten, die in der Erstlinientherapie eine alleinige Chemotherapie erhalten haben	10,7 %	941 – 1.580	
8.	87,8 %		
Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq < 1$ %			
a. PD-L1 ≥ 1 %	53,0 % – 70,0 %	a. 499 – 1.106	
b. PD-L1 < 1 %	30,0 % – 47,0 %	b. 282 – 743	
9.			
Patienten in der GKV			
a. PD-L1 ≥ 1 %		a. 438 – 972	
b. PD-L1 < 1 %		b. 248 – 653	

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (2)

Insgesamt ist die epidemiologische Datenlage für das vorliegende Anwendungsgebiet von Tislelizumab begrenzt. Daher wurde auf unterschiedliche Quellen zurückgegriffen, deren Datengrundlage sich zum Teil auf unterschiedliche Jahre stützt. Demzufolge liegen für mehrere Berechnungsschritte Unsicherheiten vor, die in einer Über- oder Unterschätzung der Patientenzahl resultieren können.

Die Herleitung der Zielpopulation von Tislelizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt weitestgehend analog zu vorherigen Nutzenbewertungsverfahren vorbehandelter Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (56, 59, 60). Dabei wird in den einzelnen Herleitungsschritten, sofern möglich auf analoge Quellen und die daraus resultierenden prozentualen Anteile zurückgegriffen, welche bereits vom G-BA im Anwendungsgebiet der Zweitlinientherapie des NSCLC anerkannt wurden (56, 59, 60, 63). Durch die Verwendung aktueller Versionen einzelner Referenzen, kann es zu leichten Abweichungen der prozentualen Anteile in den einzelnen Herleitungsschritten kommen. Im Gegensatz zu vorherigen Verfahren vorbehandelter Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder

metastasiertem NSCLC (56, 59, 60), liegt im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Einschränkung auf eine genetische Mutation vor. Zudem wurde neben dem Anteil der Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten haben (Schritt 5), in einem weiteren Schritt der Anteil der Patienten bestimmt, die in Folge der Erstlinientherapie mindestens eine Zweitlinientherapie erhalten haben (Schritt 6) und somit Teil der Zielpopulation sind. Des Weiteren wurden in der Herleitung der Zielpopulation von Tislelizumab Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren mit einer PD-L1-Expression auf $\geq 1\%$ bzw. $< 1\%$ der Tumorzellen und der aktuelle Anteil an GKV-Versicherten in der Zielpopulation berücksichtigt. Insgesamt ist die Zielpopulation für Tislelizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie mit 718 bis 1.665 Patienten vergleichbar zu vorherigen Nutzenbewertungen vorbehandelter Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC (56, 59, 60).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Um abzuschätzen, inwieweit sich die Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms innerhalb der nächsten fünf Jahre verändern wird, wurde eine Vorausberechnung auf Basis der publizierten Daten des ZfKD vorgenommen. Basierend auf den für die letzten fünf Jahre verfügbaren Daten (Inzidenzintervall: 2016 bis 2021; Prävalenzintervall: 2014 bis 2019) wurde die durchschnittliche Wachstumsrate anhand folgender Formel ermittelt:

$$\text{Durchschnittliche Wachstumsrate [\%]} = \left(\sqrt[5]{\frac{\text{Fallzahl Intervall}_{\text{Ende}}}{\text{Fallzahl Intervall}_{\text{Beginn}}}} - 1 \right) * 100$$

Aus den Fallzahlen der Inzidenz ergibt sich eine durchschnittliche Wachstumsrate von 1,84 % für Frauen und -0,79 % für Männer. Für die 5-Jahres-Prävalenz wurde eine Wachstumsrate von 4,13 % für Frauen und 0,77 % für Männer ermittelt (2). Unter Anwendung dieser Wachstumsraten können ausgehend von den Daten des letzten verfügbaren Jahres die Fallzahlen bis zum Jahr 2029 fortgeschrieben werden (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 bis C34)

Jahr	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029
<i>Inzidenz, prognostizierte Fallzahlen</i>										
Frauen	–		24.706	25.161	25.626	26.098	26.580	27.070	27.570	28.078
Männer			34.892	34.617	34.344	34.073	33.804	33.537	33.273	33.010
Gesamt ^a			59.569	59.710	59.851	59.992	60.134	60.277	60.419	60.562
<i>5-Jahres-Prävalenz, prognostizierte Fallzahlen</i>										
Frauen	41.083	42.779	44.546	46.386	48.302	50.297	52.375	54.538	56.791	59.136
Männer	54.443	54.860	55.280	55.704	56.131	56.561	56.994	57.431	57.871	58.314
Gesamt ^a	95.451	97.461	99.513	101.609	103.749	105.934	108.165	110.443	112.769	115.144
<p>a: Prognostizierte Fallzahlen der aufsummierten geschlechtsspezifischen Fallzahlen. Die Grundlage der Prognose bilden die Zeilen „Gesamt“ in der Tabelle 3-3 (Inzidenz) bzw. in der Tabelle 3-4 (Prävalenz). Aufgrund unterschiedlicher Wachstumsraten für Frauen, Männer und beide Geschlechter zusammengenommen (Gesamt) addieren sich die in dieser Tabelle angegebenen Fallzahlen je Geschlecht nicht zum Wert der Fallzahlen „Gesamt“ auf.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (2)</p>										

Die Prognose zeigt für die kommenden fünf Jahre einen Anstieg der Inzidenz bei Frauen und einen marginalen Rückgang der Inzidenzen bei Männern. Dieser anhaltende Trend zeigte sich bereits in den vergangenen Jahren (Tabelle 3-3, Abbildung 3-5) und ist vermutlich auf die bereits länger zurückliegende Veränderung der Rauchgewohnheiten zurückzuführen (3). In der Gesamtheit beider Geschlechter zeigt sich dennoch eine steigende Inzidenz für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33 bis C34). Die Prognose der 5-Jahres Prävalenz zeigt für beide Geschlechter einen deutlichen Anstieg, der sich in den errechneten Zahlen widerspiegelt.

Basierend auf den Berechnungen zur Entwicklung der Inzidenz in den kommenden fünf Jahren wurde analog zur Herleitung der Zielpopulation die Entwicklung des GKV-Anteils der Zielpopulation in den kommenden fünf Jahren prognostiziert. Hierfür wurden die prognostizierten Fallzahlen der Inzidenz als Ausgangswert (Schritt 1) der Berechnungen angenommen und der GKV-Anteil der Zielpopulation entsprechend der Annahmen in Tabelle 3-8 für die Jahre 2025 bis 2029 ermittelt (Tabelle 3-10). Die Zielpopulation umfasst Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie.

Tabelle 3-10: Prognostizierte Änderung des GKV-Anteils der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Tislelizumab

Jahr	2024	2025	2026	2027	2028	2029
<i>GKV-Anteil der Zielpopulation, prognostizierte Fallzahlen</i>						
PD-L1 \geq 1 %	438 – 972	439 – 974	440 – 977	441 – 979	443 – 981	444 – 983
PD-L1 < 1 %	248 – 653	249 – 654	249 – 655	249 – 657	250 – 659	251 – 661
Gesamt	686 – 1.625	688 – 1.628	689 – 1.632	690 – 1.636	693 – 1.640	695 – 1.644
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (2)						

Für den GKV-Anteil der Zielpopulation wurde ebenfalls ein Anstieg der Patientenzahlen in den kommenden fünf Jahren prognostiziert. In der Berechnung der Prognose basierend auf der Inzidenz werden die Annahmen zur Herleitung für die Zielpopulation für das Jahr 2024 herangezogen, sodass die Berechnung mit Unsicherheiten behaftet ist. Weiterentwicklungen im Bereich der Diagnostik und bei den kurativen und palliativen Therapiemöglichkeiten können zu einer früheren Erstdiagnose und einem verlängerten Gesamtüberleben beitragen. Zukünftige Veränderungen im Bevölkerungsstand sowie bei den Mitgliedern der gesetzlichen Krankenversicherung können den Anteil der GKV-Versicherten bezogen auf die Gesamtbevölkerung beeinflussen. Dementsprechend könnten sich Abweichungen des GKV-Anteils der Zielpopulation von den in Tabelle 3-10 prognostizierten Fallzahlen ergeben.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Tislelizumab zur Anwendung bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie	Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 1 %	Zusatznutzen nicht belegt	438 – 972
	Patienten mit PD-L1-Expression < 1 %	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	248 – 653
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (2)			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Im Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4 werden die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung sowie die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation detailliert beschrieben. Tabelle 3-8 fasst alle Berechnungsschritte zur Herleitung der Zielpopulation zusammen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Erstellung der Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 erfolgte eine orientierende Freihandsuche (nicht-systematisch) in der Datenbank MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), bei der relevante Fachliteratur identifiziert wurde (Stand: 21.10.2024). Zudem wurden Informationen aus aktuellen nationalen Leitlinien sowie gleichwertige Empfehlungen relevanter Fachgesellschaften berücksichtigt.

Die Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz des NSCLC in Deutschland (Abschnitt 3.2.3) erfolgte auf Basis der publizierten Daten des DKR, ehemals GEKID und des ZfKD am RKI.

Ausgehend von den vom RKI publizierten Patientenzahlen wurde für das Jahr 2024 die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) geschätzt. Es erfolgte zudem eine orientierende Freihandsuche (nicht-systematisch) in der Datenbank MEDLINE, bei der relevante Fachliteratur identifiziert wurde (Stand: 21.10.2024). Anschließend wurde eine schrittweise Eingrenzung der Patienten im Hinblick auf die die Zielpopulation definierenden Charakteristika vorgenommen. Die Berechnungen inklusive (inkl.) aller herangezogenen Quellen sind in der zugrunde liegende Excel-Datei dokumentiert (2).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2022.
2. BeiGene Germany GmbH. Herleitung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Tislelizumab - NSCLC 2L. 2024.
3. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg), Zentrum für Krebsregisterdaten (Hrsg) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin. 2023.
4. BeiGene Ireland Limited. Fachinformation Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: November 2024). 2024.
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Lungenkarzinom: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Version 3.0 - März 2024, AWMF-Registernummer: 020-007OL. 2024.
6. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132(3 Suppl):149s-60s.
7. Bausewein C, Simon ST. Shortness of breath and cough in patients in palliative care. Deutsches Arzteblatt international. 2013;110(33-34):563-71; quiz 72.
8. McCannon J, Temel J. Comprehensive management of respiratory symptoms in patients with advanced lung cancer. J Support Oncol. 2012;10(1):1-9.
9. D'Antonio C, Passaro A, Gori B, Del Signore E, Migliorino MR, Ricciardi S, et al. Bone and brain metastasis in lung cancer: recent advances in therapeutic strategies. Ther Adv Med Oncol. 2014;6(3):101-14.
10. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. J Clin Oncol. 2004;22(14):2865-72.
11. Davis FG, Dolecek TA, McCarthy BJ, Villano JL. Toward determining the lifetime occurrence of metastatic brain tumors estimated from 2007 United States cancer incidence data. Neuro Oncol. 2012;14(9):1171-7.
12. Sørensen JB, Hansen HH, Hansen M, Dombernowsky P. Brain metastases in adenocarcinoma of the lung: frequency, risk groups, and prognosis. J Clin Oncol. 1988;6(9):1474-80.
13. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. J Clin Oncol. 2012;30(4):419-25.
14. Cella D. Quality of life considerations in patients with advanced lung cancer. Semin Oncol. 2004;31(6 Suppl 11):16-20.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG Berichte - Nr. 1786. Lungenkrebscreening mittels Niedrigdosis-Computertomografie (Stand: 19.06.2024). 2024.

16. Carter BW, Erasmus JJ. IDKD Springer Series-Current Concepts in the Diagnosis and Staging of Lung Cancer. In: Hodler J, Kubik-Huch RA, von Schulthess GK, editors. *Diseases of the Chest, Breast, Heart and Vessels 2019-2022: Diagnostic and Interventional Imaging*. Cham (CH): Springer-Copyright 2019, The Author(s). 2019. p. 79-93.
17. Brierley J., Gospodarowicz M. K., Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th Edition, S. 253. Wiley-Blackwell; 2017.
18. Riedel R, Wolf J. Personalisierte Therapie des Lungenkarzinoms - Stand und Herausforderungen. *Dtsch Med Wochenschr*. 2017;142(22):1660-8.
19. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*. 2011;12(2):175-80.
20. Rothschild SI. Targeted Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer-Beyond EGFR and ALK. *Cancers (Basel)*. 2015;7(2):930-49.
21. Sampsonas F, Ryan D, McPhillips D, Breen DP. Molecular testing and personalized treatment of lung cancer. *Curr Mol Pharmacol*. 2014;7(1):22-32.
22. Weinstein IB, Joe A. Oncogene addiction. *Cancer Res*. 2008;68(9):3077-80; discussion 80.
23. Petersen I. The morphological and molecular diagnosis of lung cancer. *Deutsches Arzteblatt international*. 2011;108(31-32):525-31.
24. Amgen Europe B. V. LUMYKRAS[®] 120 mg Filmtabletten (Stand: Mai 2024). 2024.
25. Travis WD. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med*. 2011;32(4):669-92.
26. Inamura K. Lung Cancer: Understanding Its Molecular Pathology and the 2015 WHO Classification. *Front Oncol*. 2017;7:193.
27. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT). *Versorgungssituation beim Lungenkarzinom*. 2020.
28. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1243-60.
29. Scheel AH, Dietel M, Heukamp LC, Jöhrens K, Kirchner T, Reu S, et al. Harmonized PD-L1 immunohistochemistry for pulmonary squamous-cell and adenocarcinomas. *Mod Pathol*. 2016;29(10):1165-72.
30. Lantuejoul S, Sound-Tsao M, Cooper WA, Girard N, Hirsch FR, Roden AC, et al. PD-L1 Testing for Lung Cancer in 2019: Perspective From the IASLC Pathology Committee. *J Thorac Oncol*. 2020;15(4):499-519.
31. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC: Survival. . 2022.
32. Robert Koch-Institut (RKI). *Krebs in Deutschland für 2017/2018*. 13. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin. 2021.
33. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(2):92-8.
34. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2542-50.
35. Ali A, Goffin JR, Arnold A, Ellis PM. Survival of patients with non-small-cell lung cancer after a diagnosis of brain metastases. *Curr Oncol*. 2013;20(4):e300-6.

36. de Castro G, Jr., Kudaba I, Wu YL, Lopes G, Kowalski DM, Turna HZ, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Programmed Death Ligand-1 Tumor Proportion Score $\geq 1\%$ in the KEYNOTE-042 Study. *J Clin Oncol.* 2023;41(11):1986-91.
37. Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, Chow LQM, Burgio MA, de Castro Carpeno J, et al. Five-Year Outcomes From the Randomized, Phase III Trials CheckMate 017 and 057: Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2021;39(7):723-33.
38. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22(9):1589-97.
39. Shea M, Costa DB, Rangachari D. Management of advanced non-small cell lung cancers with known mutations or rearrangements: latest evidence and treatment approaches. *Ther Adv Respir Dis.* 2016;10(2):113-29.
40. Genova C, Rossi G, Tagliamento M, Rijavec E, Biello F, Cerbone L, et al. Targeted therapy of oncogenic-driven advanced non-small cell lung cancer: recent advances and new perspectives. *Expert Rev Respir Med.* 2020;14(4):367-83.
41. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tarceva[®] (Stand: März 2023). 2023.
42. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation GIOTRIF[®] Filmtabletten (Stand: Juni 2023). 2023.
43. ratiopharm GmbH. Fachinformation Docetaxel-ratiopharm[®] 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. (Stand: August 2023). 2023.
44. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation ALIMTA (Stand: April 2022). 2022.
45. BeiGene Ltd. Clinical Study Report - A Phase 3, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of BGB-A317 (Anti-PD1 Antibody) Compared With Docetaxel in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Progressed on a Prior Platinum-Containing Regimen (Rationale 303) - Interimsanalyse (Datenschnitt 10.08.2020; Datum des Berichts 23.02.2021). 2021.
46. Wang Y, Zhou S, Yang F, Qi X, Wang X, Guan X, et al. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2019;5(7):1008-19.
47. Janse S, Janssen E, Huwig T, Basu Roy U, Ferris A, Presley CJ, et al. Line of therapy and patient preferences regarding lung cancer treatment: a discrete-choice experiment. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(4):643-53.
48. Eek D, Krohe M, Mazar I, Horsfield A, Pompilus F, Friebe R, et al. Patient-reported preferences for oral versus intravenous administration for the treatment of cancer: a review of the literature. *Patient preference and adherence.* 2016;10:1609-21.
49. BeiGene Ltd. Clinical Study Report - A Phase 3, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of BGB-A317 (Anti-PD1 Antibody) Compared With Docetaxel in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Progressed on a Prior Platinum Containing Regimen (Rationale 303) - Studienabschluss (Datenschnitt 18.01.2024; Datum des Berichts 27.05.2024). 2024.
50. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage ICD-10 C33-C34.: 2024. [Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html, Accessed: 21.10.2024].

51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation 2019.
52. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) e. V. Kennzahlenauswertung 2023. Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren: Auditjahr 2022 / Kennzahlenjahr 2021. 2023.
53. Eberle A, Jansen L, Castro F, Krilaviciute A, Luttmann S, Emrich K, et al. Lung cancer survival in Germany: A population-based analysis of 132,612 lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2015;90(3):528-33.
54. Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M, McBride K, Medina J, Cruciani G. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(3):447-61.
55. Hardtstock F, Myers D, Li T, Cizova D, Maywald U, Wilke T, et al. Real-world treatment and survival of patients with advanced non-small cell lung Cancer: a German retrospective data analysis. *BMC Cancer*. 2020;20(1):260.
56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Selpercatinib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion-positiv, nach Platin-basierter Chemo- und/oder Immuntherapie). 2021.
57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, Erstlinie). 2022.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Lorlatinib (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK+, Erstlinie). 2022.
59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Capmatinib (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)). 2023.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Sotorasib (Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, KRAS G12C-Mutation, ≥ 1 Vortherapie) Stand: 04.08.2022. 2022.
61. Amgen Europe B. V. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Sotorasib (LUMYKRAS[®]) Modul 3 A Stand: 14.02.2022. 2022.
62. MSD SHARP & DOHME GMBH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Modul 3A) - Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) - Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie - Stand: 11.08.2016. 2016.

63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom nach vorheriger Chemotherapie) vom 2. Februar 2017. 2017.
64. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):198-211.
65. Dietel M, Savelov N, Salanova R, Micke P, Bigras G, Hida T, et al. Real-world prevalence of programmed death ligand 1 expression in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: The global, multicenter EXPRESS study. *Lung Cancer.* 2019;134:174-9.
66. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswert September 2024. Stand: 02. Oktober 2024. 2024.
67. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2024. 2024. [Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit#1346466>, Accessed: 21.10.2024].

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-18 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tislelizumab (Tevimbra®)	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1,0	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Docetaxel	Zielpopulation (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren)	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1,0	17,4
Pemetrexed	Zielpopulation (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1,0	17,4
Nivolumab	Zielpopulation	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1,0	26,1
Pembrolizumab	Zielpopulation (nur für Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %))	1 x pro 21-Tage-Zyklus oder 1 x pro 42-Tage-Zyklus	17,4 oder 8,7	1,0	17,4 oder 8,7
Atezolizumab	Zielpopulation	1 x pro 14-Tage-Zyklus oder 1 x pro 21-Tage-Zyklus oder 1 x pro 28-Tage-Zyklus	26,1 oder 17,4 oder 13,0	1,0	26,1 oder 17,4 oder 13,0
Docetaxel + Nintedanib	Zielpopulation (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1,0	17,4
		20 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	20,0	348,0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
<p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (1-7)</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Tabelle 3-12 zeigt den Behandlungsmodus für Tislelizumab und die vom G-BA definierte zVT für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach einer vorherigen platinbasierten Chemotherapie. Alle Berechnungen erfolgten in Excel mit ungerundeten Zahlen, die hier auf die erste Nachkommastelle gerundet dargestellt werden.

Die Angaben zu den Behandlungsmodi wurden den Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe entnommen (1-7).

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer).

Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tislelizumab (Tevimbra®)	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie	17,4	200 mg 2 Dfl. à 100 mg	3.480 mg 17,4 x 2 Dfl. à 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Docetaxel	Zielpopulation (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren)	17,4	75 mg/m ² KOF = 143,25 mg 1 Dfl. à 160 mg	2.784 mg 17,4 x 1 Dfl. à 160 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Pemetrexed	Zielpopulation (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)	17,4	500 mg/m ² KOF = 955,00 mg 2 Dfl. à 500 mg	17.400 mg 17,4 x 2 Dfl. à 500 mg
Nivolumab	Zielpopulation	26,1	240 mg 2 Dfl. à 120 mg	6.264 mg 26,1 x 2 Dfl. à 120 mg
Pembrolizumab	Zielpopulation (nur für Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 1 %))	17,4	200 mg 2 Dfl. à 100 mg	3.480 mg 17,4 x 2 Dfl. à 100 mg
		8,7	400 mg 4 Dfl. à 100 mg	3.480 mg 8,7 x 2 Dfl. à 100 mg
Atezolizumab	Zielpopulation	26,1	840 mg 1 Dfl. à 840 mg	21.924 mg 26,1 Dfl. à 840 mg
		17,4	1.200 mg 1 Dfl. à 1.200 mg	20.880 mg 17,4 Dfl. à 1.200 mg
		13,0	1.680 mg 2 Dfl. à 840 mg	21.840 mg 13 x 2 Dfl. à 840 mg
Docetaxel + Nintedanib	Zielpopulation (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)	17,4	75 mg/m ² KOF = 143,25 mg 1 Dfl. à 160 mg	2.784 mg 17,4 x 1 Dfl. à 160 mg
		348	400 mg 4 Wka. à 100 mg	139.200 mg 348 x 4 Wka. à 100 mg
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (1-10)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Informationen zum in Tabelle 3-13 dargestellten durchschnittlichen Jahresverbrauch pro Patient von Tislelizumab, Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab und der Kombination aus Docetaxel und Nintedanib wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (1-7).

Die Berechnungen zum Verbrauch sind im Detail der zugrundeliegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten zu entnehmen. Dabei wurde mit auf die erste Nachkommastelle gerundeten Zahlen gearbeitet (8).

Der Verbrauch von Wirkstoffen, deren Dosierung sich auf die Körperoberfläche (KOF) bezieht wurde anhand der Du Bois-Formel für die erwachsene deutsche Bevölkerung wie folgt ermittelt (9):

$$KOF [m^2] = (\text{Körpergewicht}^{0,425} [kg] \times \text{Körpergröße}^{0,725} [cm] \times 71,84 [m^2/kg \times cm]) / 10.000$$

Laut Mikrozensus 2021 beträgt das über alle Altersgruppen ab 18 Jahren gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht in Deutschland 77,70 kg und die durchschnittliche Größe 1,725 m. Daraus ergibt sich eine durchschnittliche KOF von 1,91 m² (10). Für die Berechnungen wurde mit der auf die zweite Nachkommastelle gerundeten KOF gearbeitet.

Mögliche Darreichungsformen wurden der Lauer-Taxe entnommen. Für den Verbrauch pro Gabe wurde die zweckmäßigste und wirtschaftlichste Darreichungskombination gewählt. Bei intravenösen Behandlungen wurden ganze Durchstechflaschen (Dfl.) angenommen. Somit ist der Verwurf im Verbrauch pro Gabe und im Jahresverbrauch enthalten. Bei oralen Darreichungsformen wurden die Kosten für die Zahl der tatsächlich benötigten Weichkapseln basierend auf dem Preis der wirtschaftlichsten Packung berechnet (8).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Tislelizumab (Tevimbra®)	Tevimbra® (BeiGene Ireland Limited) PZN: 19158287; 10 mg/ml (100 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	2.288,43 € ^a 2.159,03 € (127,40 € ^b ; 2,00€ ^c)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Docetaxel	Docetaxel Zentiva Zentiva Pharma GmbH PZN: 16809347; 20 mg/ml (160 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	515,78 € ^a 489,84 € (23,94 € ^b ; 2,00 € ^c)
Pemetrexed	Pemetrexed Accord (Accord Healthcare S.L.U.) PZN: 16910773; 25 mg/ml (500 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	567,62 € ^a 539,22 € (26,40€ ^b ; 2,00 € ^c)
Nivolumab	OPDIVO® (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG) PZN: 17197047; 10 mg/ml (120 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	1.546,96 € ^a 1.459,91 € (85,05 € ^b ; 2,00 € ^c)
Pembrolizumab	KEYTRUDA® (Merck Sharp & Dohme B. V.) PZN: 10749897; 25 mg/ml (100 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	2.743,07 € ^a 2587,70 € (153,37 € ^b ; 2,00 € ^c)
Atezolizumab	Tecentriq® (Roche Registration GmbH) PZN: 14239957; 840 mg 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	2.907,75 € ^a 2.742,98 € (162,77 € ^b ; 2,00 € ^c)
	Tecentriq® (Roche Registration GmbH) PZN: 11306050; 1200 mg 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	4.129,23 € ^a 3.894,70 € (232,53 € ^b ; 2,00 € ^c)
Nintedanib	Vargatef® (Boehringer Ingelheim International GmbH) PZN: 14323391; 100 mg 1 Packung à 120 Weichkapseln	2.761,30 € ^a 2.759,30 € (0,00 € ^b ; 2,00 € ^c)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
a: Apothekenverkaufspreis gemäß Lauer-Taxe (Stand: 15.10.2024) b: Herstellerrabatte nach § 130a SGB V c: Apothekenabschlag von 2,00 € gemäß § 130 Abs. 1 SGB V Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (8, 11-14)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-14 werden die Kosten pro Packung für Tislelizumab und die zVT dargestellt. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Apothekenabgabepreis inklusive des aktuell gültigen Mehrwertsteuersatzes von 19 % gemäß Lauer-Taxe (Stand: 15.10.2024) gewählt (11). Arzneimittel, die außer Vertrieb sind, sowie Musterpackungen und Importpräparate wurden nicht berücksichtigt.

Zur Ermittlung der Kosten wurden folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte auf den jeweiligen Apothekenabgabepreis berücksichtigt:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V (14) bzw. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013 (12)
- Herstellerrabatte nach § 130a SGB V (13).

Zu bewertendes Arzneimittel Tislelizumab

Der Apothekenabgabepreis von Tislelizumab für eine Durchstechflasche Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit einer Dosis von 200 mg beträgt 2.288,43 €. Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte gemäß § 130 Abs. 1 SGB V und einem 7 % Herstellerrabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 und 1a SGB V ergibt sich ein Packungspreis für Tislelizumab von 2.159,03 € für die GKV.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Die Apothekenabgabepreise sowie die berücksichtigten gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte sind der Tabelle 3-14 zu entnehmen.

Nivolumab, Pembrolizumab und Atezolizumab sind patentgeschützt. Entsprechend ist ein Herstellerrabatt von 7 % für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V sowie der Apothekenabschlag für verschreibungspflichtige Arzneimittel in Höhe von 2,00 € gemäß § 130 Abs. 1 SGB V zu berücksichtigen.

Unter Berücksichtigung des Erstattungsbetrags nach § 78 Abs. 3a Arzneimittelgesetz ist für Nintedanib lediglich der Apothekenabschlag für verschreibungspflichtige Arzneimittel in Höhe von 2,00 € gemäß § 130 Abs. 1 SGB V anzuwenden. Bei Docetaxel und Pemetrexed handelt es

sich um nicht patentgeschützte Wirkstoffe. Demnach ist für diese Wirkstoffe ein gesetzlicher Herstellerrabatt von 6 % für patentfreie und wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V sowie der Apothekenabschlag für verschreibungspflichtige Arzneimittel in Höhe von 2,00 € gemäß § 130 Abs. 1 SGB V anzuwenden.

Die Berechnungen der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte sind im Detail der zugrunde liegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten zu entnehmen (8).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tislelizumab (Tevimbra®)	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Docetaxel	Zielpopulation (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren)	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Pemetrexed	Zielpopulation (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
		Dexamethason 2 x 4 mg/Tag	3 x pro 21-Tage-Zyklus	52,2
		Vitamin B12-Injektion 1000 µg	1x vor Beginn der Behandlung und nach jedem dritten 21-Tage-Zyklus	5,8
		Folsäure 350 – 1000 µg/Tag ^a	1 x täglich ^a oder 2 x täglich	365
Nivolumab	Zielpopulation	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1
Pembrolizumab	Zielpopulation (nur für Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 1 %))	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
			1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Atezolizumab	Zielpopulation	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1
			1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
			1 x pro 28-Tage-Zyklus	13,0
Docetaxel + Nintedanib	Zielpopulation (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
		keine		
<p>a: Angabe laut Fachinformation zu Pemetrexed. Die zur Kostenberechnung zur Verfügung stehenden Tabletten sind nicht teilbar und die Wirkstoffmenge liegt bei 400 µg. Für die Berechnung der Kosten wird deshalb mit einer Spanne von 400 µg – 800 µg pro Tag gerechnet, was 1 – 2 Tabletten pro Gabe entspricht. In den sieben Tagen vor der ersten Dosis Pemetrexed müssen mindestens fünf Gaben des Folsäure-Präparates erfolgen und die Verabreichung für 21 Tage nach Behandlungsende mit Pemetrexed fortgesetzt werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (1-8, 15-18)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

In Tabelle 3-15 werden die zusätzlich notwendigen sowie sonstigen GKV-Leistungen dargestellt. Diese ergeben sich aus den Angaben in den jeweiligen Fachinformationen (1-7). Berücksichtigt werden direkt mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehende Kosten, sofern regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder sonstiger Leistungen bestehen. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen), die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei der Anwendung von Tislelizumab

Für die Behandlung mit Tislelizumab fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (4).

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei der Anwendung von Pemetrexed

Gemäß Fachinformation muss bei der Therapie mit Pemetrexed zur Reduktion der Häufigkeit und Schwere von Hautreaktionen am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie jeweils am Tag vor und nach der Behandlung ein Kortikosteroid gegeben werden. Das Kortikosteroid muss einer zweimal täglichen oralen Gabe von 4 mg Dexamethason entsprechen (7). Daraus resultieren pro Zyklus drei Behandlungstage mit je zweimal 4 mg Dexamethason (15). Zusätzlich ist eine orale Gabe von Folsäure (350 µg bis 1.000 µg) täglich und eine intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1.000 µg) in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis sowie nach jedem dritten Zyklus erforderlich (7). Die begleitende Behandlung mit Folsäure erfolgt kontinuierlich einmal am Tag. Während der sieben Tage vor der ersten Dosis Pemetrexed müssen mindestens fünf Dosen Folsäure eingenommen werden und die Einnahme muss während der gesamten Therapiedauer sowie für weitere 21 Tage nach der letzten Pemetrexed-Dosis fortgesetzt werden. Die handelsübliche Wirkstoffmenge für apothekenpflichtige Folsäurepräparate ist 400 µg bzw. 0,4 mg pro Tablette. Für die Berechnung der Kosten wird deshalb mit einer Spanne von 400 µg bis 800 µg pro Tag gerechnet, was 1 bis 2 Tabletten pro Gabe entspricht. Zusammenfassend ergeben sich bei der Anwendung von Pemetrexed pro Jahr pro Patient 52,2 Behandlungen mit einem Kortikosteroid, 5,8 Injektionen Vitamin B12 sowie 365 Gaben Folsäure als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (15-17).

Sonstige GKV-Leistungen

Neben den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden sonstige GKV-Leistungen bei der Berechnung der Therapiekosten berücksichtigt. Für die Herstellung von zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen und für die Herstellung von parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern fallen Zuschläge von maximal 100 € pro applikationsfertige Einheit an. Die Höhe der Zuschläge zur Herstellung von parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern und von zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen entsprechen dem aktuellen Vorgehen des G-BA (19, 20).

Eine detaillierte Darstellung der sonstigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation sowie die Berechnung der damit einhergehenden Zusatzkosten pro Patient pro Jahr ist für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT der zugrunde liegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten zu entnehmen (8).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Dexamethason 2 x 4 mg/Behandlungstag (z. B. DEXAMETHASON TAD)	1,44 € ^a
Vitamin B12 Injektion 1000 µg (z. B. B12 ANKERMANN)	0,74 € ^a
Folsäure 350 – 1000 µg ^b (Kosten für 400 – 800 µg) (z. B. Folverlan [®])	0,15 € – 0,30 €
Sonstige GKV-Leistungen	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
a: Festbetrag b: Angabe laut Fachinformation zu Pemetrexed. Die zur Kostenberechnung zur Verfügung stehenden Tabletten sind nicht teilbar und die Wirkstoffmenge liegt bei 400 µg. Für die Berechnung der Kosten wird deshalb mit einer Spanne von 400 µg bis 800 µg pro Tag gerechnet, was 1 bis 2 Tabletten pro Gabe entspricht. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (8, 11, 19, 20)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-16 angegebenen Kosten für Begleitmedikationen wurde der Lauer-Taxe (Stand: 15.10.2024) entnommen (11). Es wurde jeweils die zweckmäßigste und wirtschaftlichste Darreichungsform pro Gabe gewählt. Alle Berechnungen zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte entsprechen der Vorgehensweise zur Berechnung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT in Abschnitt 3.3.3 und sind im Detail der Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten zu entnehmen (8). Die Kostenangaben zur Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung oder einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern entsprechen dem aktuellen Vorgehen des G-BA (19, 20).

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Tislelizumab (Tevimbra®)	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger platin-basierter Therapie	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.740,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Docetaxel	Zielpopulation (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren)	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 €
Pemetrexed	Zielpopulation (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und außer bei überwiegend platten-epithelialer Histologie)	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 €
		Dexamethason 3 Tage zu 2 x 4 mg/Tag	75,17 €
		Vitamin B12-Injektion 1000 µg	4,29 €
		Folsäure 350 – 1000 µg/Tag ^a	54,75 € – 109,50 €
Nivolumab	Zielpopulation	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	2.610,00 €
Pembrolizumab	Zielpopulation (nur für Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 1 %))	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	21-Tage-Zyklus: 1.740,00 € 42-Tage-Zyklus: 870,00 €
Atezolizumab	Zielpopulation	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	14-Tage-Zyklus: 2.610,00 €
			21-Tage-Zyklus 1.740,00 €
			28-Tage-Zyklus: 1.300,00 €
Docetaxel + Nintedanib	Zielpopulation (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 €
		Keine	0,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<p>a: Angabe laut Fachinformation zu Pemetrexed. Die zur Kostenberechnung zur Verfügung stehenden Tabletten sind nicht teilbar und die Wirkstoffmenge liegt bei 400 µg. Für die Berechnung der Kosten wird deshalb mit einer Spanne von 400 µg bis 800 µg pro Tag gerechnet, was 1 bis 2 Tabletten pro Gabe entspricht. Vor der ersten Dosis Pemetrexed müssen mindestens fünf Gaben des Folsäure-Präparates erfolgen und die Verabreichung für 21 Tage nach Behandlungsende mit Pemetrexed fortgesetzt werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (8)</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tislelizumab (Tevimbra®)	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie	75.134,24 €	0,00 €	1.740,00 €	76.874,24 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Docetaxel	Zielpopulation (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren)	8.523,22 €	0,00 €	1.740,00 €	10.263,22 €
Pemetrexed	Zielpopulation (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)	18.764,86 €	134,21 € – 188,96 €	1.740,00 €	20.639,07 € – 20.693,82 €
Nivolumab	Zielpopulation	76.207,30 €	0,00 €	2.610,00 €	78.817,30 €
Pembrolizumab	Zielpopulation (nur für Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 1 %))	90.051,96 €	0,00 €	870,00 € – 1.740,00 €	90.921,96 € – 91.791,96 €
Atezolizumab	Zielpopulation	71.591,78 €	0,00 €	2.610,00 €	74.201,78 € (14-Tage-Zyklus)
		67.767,78 €	0,00 €	1.740,00 €	69.507,78 € (21-Tage-Zyklus)
		71.317,48 €	0,00 €	1.300,00 €	72.617,48 € (28-Tage-Zyklus)
Docetaxel + Nintedanib	Zielpopulation (nur für Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)	8.523,22 €	0,00 €	1.740,00 €	10.263,22 €
		32.007,88 €	0,00 €	0,00 €	32.007,88 €
		Summe: 40.531,10 €	Summe: 0,00 €	Summe: 1.740,00 €	Summe: 42.271,10 €
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (8)					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungssituation

Für Patienten im Anwendungsgebiet von Tislelizumab als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadiums nach vorheriger platinbasierter Therapie ist im Allgemeinen keine kurative Therapie angezeigt. Die Behandlung erfolgt palliativ mit dem Ziel, die Symptome zu lindern, die Lebensqualität zu erhalten, ein Tumoransprechen zu erzielen und damit das Gesamtüberleben zu verlängern (21).

Die Therapiewahl bei Patienten mit NSCLC erfolgt in Abhängigkeit von dem Krankheitsstadium, möglichen Vortherapien, dem Allgemeinzustand, Komorbiditäten und der Patientenpräferenz. Die Therapiewahl für eine systemische Therapie im fortgeschrittenen Stadium basiert primär auf dem Allgemeinzustand und berücksichtigt das Vorhandensein therapierbarer Mutationen, den PD-L1-Status sowie den histologischen NSCLC-Subtyp (21, 22). Außerdem spielt die Verträglichkeit der Therapie eine wichtige Rolle bei der Wahl der Behandlung und ist besonders bei chemotherapiebasierten Therapieansätzen zu berücksichtigen, da diese oft mit starken Nebenwirkungen verbunden sind (21).

Wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, zeigten die in der Vergangenheit eingesetzten Chemotherapien nur geringe Erfolge bei Patienten mit einem NSCLC im fortgeschrittenen Stadium. In den letzten Jahren konnte eine Verbesserung der Prognose durch neuartige Therapien wie Immuncheckpoint-Inhibitoren erreicht werden. Diese sind als Monotherapie oder in Kombination mit einer platinbasierten Therapie im Versorgungsalltag etabliert und haben bereits Einzug in die deutsche S3-Leitlinie der AWMF sowie die Onkopedia-Leitlinie der DGHO für das NSCLC gefunden (21, 22). Beide empfehlen vor Therapiebeginn eine immunhistochemische Analyse zur Bestimmung des PD-L1-Status und eine molekulare Analyse zur Identifizierung therapierelevanter Treibermutationen, wie z. B. ALK-Translokationen oder EGFR-Mutationen (Abschnitt 3.2.1) (21, 22). Die verschiedenen Empfehlungen sind im Detail in Abschnitt 3.2.2 beschrieben.

Trotz ständiger Verbesserung systemischer Therapieoptionen und Verbesserung des Therapiespektrums in der Erstlinientherapie, sind die Therapieoptionen in den weiterführenden Therapielinien für das NSCLC begrenzt. Da die Überlebenswahrscheinlichkeit mit der Krankheitsprogression zunehmend sinkt, haben insbesondere Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium eine deutlich schlechtere Krankheitsprognose (23). 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.

Patientenpräferenzstudien zur Therapieentscheidung bei bösartigen Erkrankungen und insbesondere beim NSCLC verdeutlichen, dass Patienten generell ein gut verträgliches Arzneimittel gegenüber einer Therapie mit starken Nebenwirkungen präferieren (24, 25). Eine Erweiterung der bestehenden Behandlungsoptionen in der Zweitlinienbehandlung des NSCLC ist für den Arzt daher von großem Nutzen, um den Bedürfnissen der Patienten mit einem individuell passendem Therapieangebot gerecht zu werden. Es besteht ein Bedarf an hochwirksamen und gut verträglichen Arzneimitteln, welche die Prognose der Patienten mit NSCLC verbessern.

Tislelizumab zeichnet sich durch eine gute Verträglichkeit im Vergleich zu Docetaxel aus. Ergebnisse der diesem Dossier zugrunde liegenden Zulassungsstudie RATIONALE 303 zeigen, dass trotz längerer Expositionszeit mit Tislelizumab weniger Patienten im Tislelizumab- als im Docetaxel-Studienarm über unerwünschte Ereignisse (UE), die unter Behandlung auftreten, (75,7 % vs. 93,8 %) klagten. Insbesondere schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) (16,1 % vs. 66,3 %) traten unter einer Behandlung mit Tislelizumab seltener auf als unter Docetaxel (26).

Somit erfüllt Tislelizumab als Arzneimittel wichtige Ziele der palliativen Therapie bei Patienten mit NSCLC mit einer klinisch bedeutsamen Verlängerung des Gesamtüberlebens, einem verlängerten Therapieansprechen und einem günstigen Verträglichkeitsprofil. Tislelizumab deckt daher den anhaltend hohen therapeutischen Bedarf und stellt für Patienten mit NSCLC **im lokal fortgeschrittenen (Stadium IIIB/IIIC) oder metastasierten Stadium (Stadium IV)** nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie eine weitere Behandlungsoption dar.

Kontraindikation

Gemäß der Fachinformation von Tislelizumab sind als Kontraindikationen eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder eine der genannten sonstigen Bestandteile (Natriumcitrat, Citronensäure-Monohydrat, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Trehalose-Dihydrat, Polysorbat 20) zu berücksichtigen (4). Es liegen keine Daten zu dem Anteil an Patienten vor, die die oben genannten Kontraindikationen aufweisen, so dass hierzu eine Auswirkung auf die Versorgungsanteile nicht ermittelt werden kann.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die Behandlung mit Tislelizumab findet sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich statt.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Auf Basis der im vorherigen Abschnitt beschriebenen Kriterien kann nicht abgeschätzt werden, wie sich der Versorgungsanteil von Tislelizumab verhalten wird. Eine belastbare Quantifizierung ist daher nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch der dargestellten Arzneimittel wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (1-7, 15-17). Die Berechnung der Kosten erfolgte anhand von Daten aus der Lauer-Taxe (Stand: 15.10.2024), der Arzneimittelpreisverordnung sowie den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten gemäß § 130 SGB V und § 130a SGB V (11-14). Das Vorgehen bei der Kostenberechnung für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung und die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern entspricht dem aktuellen Vorgehen des G-BA (19, 20).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Vargatef[®] Weichkapseln (Stand: Juli 2024). 2024.
2. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO[®] 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Juni 2024). 2024.
3. Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation KEYTRUDA[®] 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: August 2024). 2024.
4. BeiGene Ireland Limited. Fachinformation Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: November 2024). 2024.
5. Zentiva Pharma GmbH. Fachinformation Docetaxel Zentiva 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Oktober 2023). 2023.
6. Roche Registration GmbH. Fachinformation Tecentriq[®] 840 mg/1200 mg (Stand: September 2024). 2024.
7. Accord Healthcare S.L.U. Fachinformation Pemetrexed Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: September 2023). 2023.
8. BeiGene Germany GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV im Anwendungsgebiet von Tislelizumab - NSCLC 2L. 2024.
9. Du Bois D, Du Bois EF. Clinical Calorimetry Tenth Paper. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Archives of Internal Medicine (Chic). 1916;XVII(6_2):863-71.
10. Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus - Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: - Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021. 2023. [Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-insgesamt.html>, Accessed: 21.10.2024].
11. Lauer Fischer GmbH. WEBAPO Infosystem LAUER-Taxe Kompetenz online [Datenstand: 15.10.2024]. 2024. [Available from: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>, Accessed: 21.10.2024].
12. GKV-Spitzenverband. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach §130 SGB V vom 20. Juni 2013 zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen und dem Deutschen Apothekerverband e. V. 2013.
13. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Sozialgesetzbuch (SGB V) Fünftes Buch Gesetzliche Krankenversicherung (Stand: Zuletzt geändert durch Art. 2 G v. 16.9.2022 I 1454). § 130a SGB V Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer. 2022. [Available from: <https://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/130a.html>, Accessed: 21.10.2024].
14. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Sozialgesetzbuch (SGB V) Fünftes Buch Gesetzliche Krankenversicherung (Stand: Zuletzt geändert durch Art. 2 G v. 16.9.2022 I 1454) § 130 SGB V Rabatt. 2022. [Available from: <https://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/130.html>, Accessed: 21.10.2024].
15. TAD Pharma GmbH. Fachinformation Dexamethason[®] TAD 20 mg/ - 40 mg Tabletten (Stand: Januar 2022). 2022.

16. Wörwag Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation B12 »Ankermann®« 1000 µg (Stand: Februar 2024). 2024.
17. Verla-Pharm Arzneimittel GmbH & Co. KG. Fachinformation Folverlan® 0,4 mg (Stand: Oktober 2021). 2021.
18. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen: Preisbildung für parenterale Lösungen Änderungsfassung mit Stand 1. März 2022. 2022.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Melanom (Stadium IIB oder IIC), adjuvante Therapie, ≥ 12 Jahre, Monotherapie) vom 21. März 2024. 2024.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Midostaurin (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Grenze: systemische Mastozytose) vom 2. Mai 2024. 2024.
21. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Lungenkarzinom: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Version 3.0 - März 2024, AWMF-Registernummer: 020-007OL. 2024.
22. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2022.
23. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg), Zentrum für Krebsregisterdaten (Hrsg) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin. 2023.
24. Janse S, Janssen E, Huwig T, Basu Roy U, Ferris A, Presley CJ, et al. Line of therapy and patient preferences regarding lung cancer treatment: a discrete-choice experiment. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(4):643-53.
25. Eek D, Krohe M, Mazar I, Horsfield A, Pompilus F, Friebe R, et al. Patient-reported preferences for oral versus intravenous administration for the treatment of cancer: a review of the literature. *Patient preference and adherence.* 2016;10:1609-21.
26. BeiGene Ltd. Clinical Study Report - A Phase 3, Open-Label, Multicenter, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of BGB-A317 (Anti-PD1 Antibody) Compared With Docetaxel in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Progressed on a Prior Platinum Containing Regimen (Rationale 303) - Studienabschluss (Datenschnitt 18.01.2024; Datum des Berichts 27.05.2024). 2024.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Anwendungsgebiete

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)

Tevimbra[®] als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten 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.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Tevimbra[®] muss von in der Krebstherapie erfahrenen Ärzten eingeleitet und überwacht werden.

Tevimbra[®]-Monotherapie

Die empfohlene Dosis von Tevimbra[®] beträgt 200 mg, verabreicht als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen.

Dauer der Behandlung

Die Patienten sollen mit Tevimbra[®] bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Aufschub oder Absetzen der Dosis (siehe auch Abschnitt der Fachinformation 4.4)

Eine Dosisreduzierung von Tevimbra[®] als Monotherapie oder in der Kombinationstherapie wird nicht empfohlen. Tevimbra[®] soll, wie in Tabelle 3-19 beschrieben, basierend auf Sicherheit und Verträglichkeit ausgesetzt oder abgesetzt werden.

Detaillierte Handlungsanweisungen für den Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation beschrieben.

Tabelle 3-19: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für Tevimbra®

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad¹	Behandlungsmodifikation für Tevimbra®
Pneumonitis	Grad 2	Aussetzen ^{2,3}
	Wiederkehrender Grad 2; Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen ³
Hepatitis	ALT oder AST > 3 bis 8 x ULN oder Gesamtbilirubin > 1,5 bis 3 x ULN	Aussetzen ^{2,3}
	ALT oder AST > 8 x ULN oder Gesamtbilirubin > 3 x ULN	Dauerhaft absetzen ³
Ausschlag	Grad 3	Aussetzen ^{2,3}
	Grad 4	Dauerhaft absetzen ³
Schwere kutane Nebenwirkungen (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs)	Vermutete SCARs, einschließlich SJS oder TEN	Aussetzen ^{2,3} Bei Verdacht auf SJS oder TEN darf die Behandlung nur dann wieder aufgenommen werden, wenn SJS/TEN in Absprache mit dem/den zuständigen Facharzt/Fachärztin ausgeschlossen wurde.
	Bestätigte SCARs, einschließlich SJS oder TEN	Dauerhaft absetzen
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.

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad¹	Behandlungsmodifikation für Tevimbra®
	Grad 3 oder 4	Aussetzen ³ Bei Grad 3 oder 4, der sich auf einen Grad ≤ 2 verbessert hat und mit HRT kontrolliert wird, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra® nach Ausschleichen des Kortikosteroids in Betracht gezogen werden. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden. ³
Hypophysitis	Grad 2	Erwägen Sie, die Behandlung so lange auszusetzen, bis sie durch eine HRT kontrolliert wird.
	Grad 3 oder 4	Aussetzen ^{2,3} Bei Grad 3 oder 4, der sich auf einen Grad ≤ 2 verbessert hat und mit einer HRT kontrolliert wird, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra® nach Ausschleichen des Kortikosteroids in Betracht gezogen werden. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden. ³
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}

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad¹	Behandlungsmodifikation für Tevimbra®
	Grad 4	Dauerhaft absetzen ³
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 3	Aussetzen ^{2,3}
	Wiederkehrender Grad 3; Grad 4	Dauerhaft absetzen ³
Andere Nebenwirkungen		
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Grad 1	Erwägen Sie eine Prämedikation zur Prophylaxe von nachfolgenden Infusionsreaktionen. Verlangsamen Sie die Infusionsgeschwindigkeit um 50 %.
	Grad 2	Unterbrechen Sie die Infusion. Bei vollständigem Abklingen oder Rückgang auf Grad 1 die Infusion wieder fortsetzen und die Infusionsgeschwindigkeit um 50 % verringern.
	Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen
<p>ALT = Alanin-Aminotransferase, AST = Aspartat-Aminotransferase, HRT = Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy), SJS = Stevens-Johnson-Syndrom, TEN = Toxische epidermale Nekrolyse, ULN = Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)</p> <p>¹ Die Schweregrade der Toxizität entsprechen den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0 (NCI-CTCAE v4.0). Der Grad der Hypophysitis entspricht NCI-CTCAE v5.0.</p> <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>		

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tevimbra® bei Patienten unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Für Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vorliegenden Daten sind zu begrenzt, um Dosierungsempfehlungen für diese Population abzugeben (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vorliegenden Daten sind zu begrenzt, um Dosierungsempfehlungen für diese Population abzugeben (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Art der Anwendung

Tevimbra® ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss als Infusion verabreicht werden und darf nicht als intravenöse Druck- oder einmalige Bolusinjektion verabreicht werden. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Die erste Infusion muss 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. Die Infusion sollte über einen intravenösen Zugang erfolgen, der einen sterilen, pyrogenfreien 0,2- oder 0,22-µm-Inline- oder Add-on-Filter mit geringer Proteinbindungskapazität enthält.

Andere Arzneimittel dürfen nicht gemischt oder gemeinsam über dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Patientenkarte

Patienten, die mit Tevimbra® behandelt werden, müssen zur Information über die Risiken immunvermittelter Nebenwirkungen während der Behandlung mit Tevimbra® die Patientenkarte erhalten (siehe auch Packungsbeilage).

Der verschreibende Arzt muss die Risiken immunvermittelter Nebenwirkungen während der Behandlung mit Tevimbra® mit dem Patienten besprechen.

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Während der Behandlung mit Tislelizumab wurden immunvermittelte Nebenwirkungen, einschließlich tödlicher Fälle, berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die meisten dieser Ereignisse besserten sich nach Absetzen von Tislelizumab, Verabreichung von Kortikosteroiden und/oder unterstützender Behandlung. Immunvermittelte Nebenwirkungen wurden auch nach der letzten Dosis von Tislelizumab gemeldet. Es können gleichzeitig mehr als ein Körpersystem betreffende immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten.

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 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Auf der Grundlage begrenzter Daten aus klinischen Studien kann die Verabreichung anderer systemischer Immunsuppressiva bei Patienten in Betracht gezogen werden, deren immunvermittelte Nebenwirkungen durch die Anwendung von Kortikosteroiden nicht kontrolliert werden können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation). Nach einer Besserung auf einen Grad ≤ 1 sollte ein Ausschleichen der Kortikosteroide eingeleitet und über mindestens einen Monat fortgesetzt werden.

Immunvermittelte Pneumonitis

Bei Patienten, die Tislelizumab erhielten, wurde über immunvermittelte Pneumonitis, einschließlich tödlicher Fälle, berichtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis überwacht werden. Patienten mit Verdacht auf Pneumonitis sollten mittels Röntgenbildgebung untersucht und infektiöse oder krankheitsbedingte Ursachen ausgeschlossen werden.

Patienten mit immunvermittelter Pneumonitis sollten entsprechend der in Tabelle 3-19 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Immunvermittelte Hepatitis

Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, wurde über immunvermittelte Hepatitis, einschließlich tödlicher Fälle, berichtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hepatitis und Veränderungen der Leberfunktion überwacht werden. Leberfunktionstests sollten vor Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung durchgeführt werden.

Patienten mit immunvermittelter Hepatitis sollten entsprechend den in Tabelle 3-19 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Immunvermittelte Hautreaktionen

Bei Patienten, die Tislelizumab erhielten, wurde über immunvermittelten Ausschlag oder Dermatitis berichtet. Die Patienten sollten bei Verdacht auf Hautreaktionen überwacht werden und andere Ursachen sollen ausgeschlossen werden. Je nach Schweregrad der unerwünschten Hautreaktionen soll Tislelizumab, wie in Tabelle 3-19 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) empfohlen, ausgesetzt oder dauerhaft abgesetzt werden.

Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, sind Fälle von schweren kutanen Nebenwirkungen (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs), einschließlich Erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN), von denen einige tödlich verliefen, berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sollten auf Anzeichen oder Symptome von SCARs (z. B. Vorzeichen eines Fiebers, grippeähnliche Symptome, Schleimhautläsionen oder fortschreitender Hautausschlag) überwacht werden, und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Bei Verdacht auf SCAR soll Tislelizumab ausgesetzt und der Patient zur Beurteilung und Behandlung in spezialisierte Betreuung überwiesen werden. Wenn SCAR bestätigt werden, soll Tislelizumab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Immunvermittelte Kolitis

Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, wurde über eine immunvermittelte Kolitis berichtet, die häufig mit Durchfall einhergeht. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis überwacht werden. Infektiöse und krankheitsbedingte Ursachen sollen ausgeschlossen werden.

Patienten mit immunvermittelter Kolitis sollen gemäß den in Tabelle 3-19 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Immunvermittelte Endokrinopathien

Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, wurde über immunvermittelte Endokrinopathien, einschließlich Schilddrüsenerkrankungen, Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis und Diabetes mellitus Typ 1 berichtet. Je nach der spezifischen endokrinen Erkrankung kann eine unterstützende Behandlung erforderlich sein. Bei immunvermittelten Endokrinopathien kann eine langfristige Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy, HRT) erforderlich sein.

Patienten mit immunvermittelten Endokrinopathien sollten gemäß den in Tabelle 3-19 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Schilddrüsenerkrankungen

Schilddrüsenerkrankungen, einschließlich Thyreoiditis, Hypothyreose und Hyperthyreose, wurden bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, berichtet. Die Patienten sollen (zu Beginn der Behandlung, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und je nach klinischer Bewertung) auf Veränderungen der Schilddrüsenfunktion und auf klinische Anzeichen und Symptome von Schilddrüsenerkrankungen überwacht werden. Eine Hypothyreose kann ohne Behandlungsunterbrechung mit einer HRT und ohne Kortikosteroide behandelt werden. Die Hyperthyreose kann symptomatisch behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Nebenniereninsuffizienz

Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, wurde über Nebenniereninsuffizienz berichtet. Die Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz überwacht werden. Die Überwachung der Nebennierenfunktion und der Hormonspiegel sollte in Betracht gezogen werden. Kortikosteroide und HRT sollen je nach klinischer Indikation verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Hypophysitis

Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, wurde über Hypophysitis berichtet. Die Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis/eines Hypopituitarismus überwacht werden. Die Überwachung der Hypophysenfunktion und der Hormonspiegel sollte in Betracht gezogen werden. Kortikosteroide und HRT sollen je nach klinischer Indikation verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Diabetes mellitus Typ 1

Diabetes mellitus Typ 1, einschließlich diabetischer Ketoazidose, wurde bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, berichtet. Die Patienten sollten auf Hyperglykämie und andere Anzeichen und Symptome von Diabetes überwacht werden. Bei Typ-1-Diabetes soll Insulin verabreicht werden. Bei Patienten mit schwerer Hyperglykämie oder Ketoazidose ($\text{Grad} \geq 3$) soll Tislelizumab ausgesetzt werden und es soll eine antihyperglykämische Behandlung erfolgen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Die Behandlung mit Tislelizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn der Stoffwechsel unter Kontrolle ist.

Immunvermittelte Nephritis mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, wurde über eine immunvermittelte Nephritis mit Nierenfunktionsstörung berichtet. Die Patienten sollen auf Veränderungen der Nierenfunktion (erhöhtes Serumkreatinin) überwacht werden und andere Ursachen für Nierenfunktionsstörungen sollten ausgeschlossen werden.

Patienten mit immunvermittelter Nephritis mit Nierenfunktionsstörung sollen gemäß den in Tabelle 3-19 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Bei Tislelizumab wurden weitere klinisch bedeutsame immunvermittelte Nebenwirkungen berichtet: Myositis, Myokarditis, Arthritis, Polymyalgia rheumatica, Perikarditis; Immunthrombozytopenie, Enzephalitis, Myasthenia gravis, Sjögren-Syndrom und Guillain-Barré-Syndrom (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Patienten mit anderen immunvermittelten Nebenwirkungen sollen entsprechend den in Tabelle 3-19 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Abstoßung eines soliden Organtransplantats

Nach der Markteinführung wurde bei Patienten, die mit PD-1-Inhibitoren behandelt wurden, über Abstoßung von soliden Organtransplantaten berichtet. Die Behandlung mit Tislelizumab kann das Risiko einer Abstoßung bei Empfängern solider Organtransplantate erhöhen. Bei diesen Patienten soll der Nutzen einer Behandlung mit Tislelizumab gegen das Risiko einer möglichen Organabstoßung abgewogen werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

Schwere Reaktionen im Zusammenhang einer Infusion (Grad 3 oder höher) wurden bei Patienten berichtet, die Tislelizumab erhielten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Nach der Markteinführung wurde über Fälle von Anaphylaxie, einschließlich anaphylaktischer Reaktion und anaphylaktischem Schock, berichtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Reaktionen im Zusammenhang einer Infusion überwacht werden.

Reaktionen im Zusammenhang einer Infusion sollten gemäß den Empfehlungen in Tabelle 3-19 behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen: Basiswert des ECOG-Performance-Status größer oder gleich 2; aktive Hirn- oder leptomeningeale Metastasen; aktive Autoimmunerkrankung oder Vorgeschichte einer Autoimmunerkrankung, die rezidivieren kann; jede Erkrankung, die eine systemische Behandlung mit Kortikosteroiden (> 10 mg/Tag Prednison oder ein Äquivalent) oder anderen Immunsuppressiva innerhalb der letzten 14 Tage vor der Studienbehandlung erforderte; aktive oder unbehandelte HIV-Erkrankung; unbehandelte Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Träger; interstitielle Lungenerkrankung in der Vorgeschichte; Verabreichung eines Lebendimpfstoffs innerhalb der letzten 14 Tage vor der Behandlung im Rahmen der Studie; Infektion, die innerhalb der letzten 14 Tage vor der Behandlung im Rahmen der Studie eine systemische Therapie erforderte; schwere Überempfindlichkeit gegen einen anderen monoklonalen Antikörper in der Vorgeschichte. In Ermangelung von Daten soll Tislelizumab in diesen Populationen nur nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzens/Risikos auf individueller Basis mit Bedacht angewendet werden.

Patienten unter Natrium-kontrollierter Diät

Jeder ml dieses Arzneimittels enthält 0,069 mmol (oder 1,6 mg) Natrium. Dieses Arzneimittel enthält 16 mg Natrium pro 10-ml-Durchstechflasche, entsprechend 0,8 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tislelizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der durch katabolischen Abbau aus der Blutzirkulation entfernt wird. Daher 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 niedrigen Dosen systemischer Kortikosteroide (10 mg/Tag Prednison oder ein Äquivalent) aufgrund ihrer potenziellen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität und Wirksamkeit von Tislelizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide und andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Behandlung mit Tislelizumab eingesetzt werden, um immunvermittelte Nebenwirkungen zu behandeln (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Kortikosteroide können auch als Prämedikation eingesetzt werden, wenn Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie angewendet wird, und zwar als antiemetische Prophylaxe und/oder zur Linderung von chemotherapiebedingten Nebenwirkungen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung***

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).

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Verwendung von Tislelizumab bei schwangeren Frauen vor. Aufgrund seines Wirkmechanismus kann Tislelizumab den Fötus schädigen, wenn es einer schwangeren Frau verabreicht wird.

Mit Tislelizumab wurden keine Reproduktionsstudien an Tieren durchgeführt. In murinen Schwangerschaftsmodellen hat sich jedoch gezeigt, dass die Blockade des PD-1/PD-L1-Signalwegs die Toleranz gegenüber dem Fötus unterbricht und zu einem erhöhten Fetaltod führt.

Es ist bekannt, dass humane IgG4 (Immunglobuline) die Plazentaschranke passieren können. Daher besteht die Möglichkeit, dass Tislelizumab als IgG4-Variante von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden kann. Frauen sollen auf das mögliche Risiko für den Fötus hingewiesen werden.

Tislelizumab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Tislelizumab aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tislelizumab in die Muttermilch übergeht. Seine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder und auf die Milchproduktion sind ebenfalls unbekannt.

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.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten über die möglichen Auswirkungen von Tislelizumab auf die Fertilität vor. Mit Tislelizumab wurden keine Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität durchgeführt. Auf der Grundlage einer 3-monatigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe traten bei Cynomolgus-Affen keine nennenswerten Auswirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane auf, wenn Tislelizumab in Dosen von 3, 10 oder 30 mg/kg alle 2 Wochen über 13 Wochen (7 Verabreichungen) gegeben wurde (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation)

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tevimbra[®] hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten wurde nach Verabreichung von Tislelizumab über Ermüdung/Fatigue berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSUR)].

Die Anforderungen an die Einreichung von PSUR für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (European Reference Dates, EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten Risikomanagement-Plan (RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-20: Zusammenfassung zu Pharmakovigilanzaktivitäten und der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtiges identifiziertes Risiko		
Immunvermittelte Nebenwirkungen	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>SmPC Abschnitt 4.2, wo Vorgaben zu Aufschub oder Absetzen der Dosis gegeben werden</p> <p>SmPC Abschnitt 4.4, wo Angaben zur Rückverfolgbarkeit und Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen gegeben werden</p> <p>SmPC Abschnitt 4.8, wo immunvermittelte Nebenwirkungen gelistet werden</p> <p>Packungsbeilage Abschnitt 2 und Abschnitt 4, wo Angaben zu Anzeichen und Symptomen für die frühzeitige Erkennung/Identifizierung möglicher immunvermittelter Nebenwirkungen und die Aufforderung einer sofortigen Benachrichtigung des behandelnden Arztes bei Auftreten von Anzeichen und Symptomen gegeben werden</p> <p>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Patientenkarte</p> <p>Rechtsstatus:</p> <p>Verschreibungspflichtig</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</p> <p>Checkliste für ein gezieltes Follow-Up</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>Keine</p>
Wichtiges potenzielles Risiko		
Reproduktions- und Entwicklungstoxizität	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>SmPC Abschnitt 4.6, wo Angaben für Frauen im gebärfähigen Alter zur Empfängnisverhütung und für stillende Frauen das Stillen von Neugeborenen/Kindern während der Behandlung mit Tislelizumab zu unterlassen und für Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung und für 4 Monate nach der letzten Gabe von Tislelizumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden, gegeben werden</p> <p>SmPC Abschnitt 5.3</p> <p>Packungsbeilage Abschnitt 2, wo Angaben zu Anzeichen und Symptomen für die frühzeitige Erkennung/Identifizierung und die Aufforderung einer sofortigen Benachrichtigung des behandelnden Arztes bei Auftreten von Anzeichen und Symptomen gegeben werden</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine Rechtsstatus: Verschreibungspflichtig	
Fehlende Informationen		
Keine		
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: (1)		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Markteinführung von Tevimbra® in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Inhalt und Format der Patientenkarte, einschließlich Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Die Patientenkarte zielt darauf ab, das Bewusstsein der Patienten für die Anzeichen und Symptome zu erhöhen, die für die frühzeitige Erkennung/Identifizierung möglicher immunvermittelter Nebenwirkungen relevant sind, und sie darüber zu informieren, wann sie einen Arzt aufsuchen sollten. Sie enthält auch Aufforderungen zur Eingabe der Kontaktdaten des Arztes und zur Benachrichtigung anderer Ärzte, dass der Patient mit Tevimbra® behandelt wird. Die Patientenkarte ist so konzipiert, dass der Patient sie stets bei sich trägt und sie allen medizinischen Fachkräften, die ihm helfen können, vorlegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Tevimbra® vermarktet wird, alle medizinischen Fachkräfte und Patienten/Betreuer, von denen erwartet wird, dass sie Tevimbra® verschreiben und anwenden, Zugang zu der über die medizinischen Fachkräfte verbreitete Patientenkarte haben bzw. diese erhalten.

Die Patientenkarte muss die folgenden Schlüsselemente enthalten:

- Beschreibung der wichtigsten Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Endokrinopathien, immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut, Nephritis und andere immunvermittelte Nebenwirkungen) und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion sowie der Wichtigkeit einer sofortigen Benachrichtigung des behandelnden Arztes, wenn Symptome auftreten.
- Hinweis auf die Wichtigkeit, jegliche Symptome nicht ohne vorherige Konsultation ihrer medizinischen Fachkraft selbst zu behandeln.
- Hinweis auf die Notwendigkeit, die Patientenkarte immer bei sich zu tragen und sie bei allen Arztbesuchen bei anderen medizinischen Fachkräften (z. B. bei Notfällen) vorzulegen.
- Warnhinweis, die das medizinische Fachpersonal, das den Patienten behandelt, jederzeit, auch in Notfällen, darüber informiert, dass der Patient mit Tevimbra[®] behandelt wird.
- Erinnerung, dass alle bekannten oder vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) auch den örtlichen Aufsichtsbehörden gemeldet werden können.
- Die Kontaktdaten des Tevimbra[®]-verschreibenden Arztes.

Die Patientenkarte erinnert die Patienten an die wichtigsten Symptome, die dem Arzt sofort gemeldet werden müssen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben wurden der Fachinformation (2), der EPAR-Produktinformation (3) sowie dem RMP zu Tevimbra[®] (1) entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. BeiGene Ireland Limited. EU Risk Management Plan - Tevimbra (Tislelizumab). Version 3.0. 2024.
2. BeiGene Ireland Limited. Fachinformation Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: November 2024). 2024.
3. BeiGene Ireland Limited. Produktinformation - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2024.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-21 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Einleitung/Überwachung medikamentöser Therapiemaßnahmen Infusion Infusionsbedingte Reaktionen	<p>„Die Behandlung mit Tevimbra® muss von in der Krebstherapie erfahrenen Ärzten eingeleitet und überwacht werden.“ (Seite 1, Abschnitt 4.2)</p> <p>„Tevimbra® ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss als Infusion verabreicht werden und darf nicht als intravenöse Druck- oder einmalige Bolusinjektion verabreicht werden.“</p> <p>„Die erste Infusion muss 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.“</p>	Ja

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Die Infusion sollte über einen intravenösen Zugang erfolgen, der einen sterilen, pyrogenfreien 0,2- oder 0,22-µm-Inline- oder Add-on-Filter mit geringer Proteinbindungskapazität enthält. (Seite 1, Abschnitt 4.2) „Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion überwacht werden.“ (Seite 4, Abschnitt 4.4)	
2	Lungen- und Röntgenuntersuchung	„Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis überwacht werden. Patienten mit Verdacht auf Pneumonitis sollten mittels Röntgenbildgebung untersucht und infektiöse oder krankheitsbedingte Ursachen ausgeschlossen werden.“ (Seite 3, Abschnitt 4.4)	Ja
3	Leberuntersuchung und -funktionsstest	„Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hepatitis und Veränderungen der Leberfunktion überwacht werden. Leberfunktionstests sollten vor Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung durchgeführt werden.“ (Seite 3, Abschnitt 4.4)	Ja
4	Allergologische Untersuchung	„Die Patienten sollten bei Verdacht auf Hautreaktionen überwacht werden und andere Ursachen sollen ausgeschlossen werden.“ (Seite 3, Abschnitt 4.4)	Ja
5	Untersuchung auf entzündliche Darmerkrankungen	„Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis überwacht werden. Infektiöse und krankheitsbedingte Ursachen sollen ausgeschlossen werden.“ (Seite 4, Abschnitt 4.4)	Ja

Num-mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
6	Immunvermittelte Hautreaktionen	„Die Patienten sollten auf Anzeichen oder Symptome von SCARs (z. B. Vorzeichen eines Fiebers, grippeähnliche Symptome, Schleimhautläsionen oder fortschreitender Hautausschlag) überwacht werden, und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden.“ (Seite 3, Abschnitt 4.4)	Ja
7	Immunvermittelte Endokrinopathien	„Bei immunvermittelten Endokrinopathien kann eine langfristige Hormonersatztherapie (hormone replacement therapy, HRT) erforderlich sein.“ (Seite 4, Abschnitt 4.4)	Nein
8	Schilddrüsenfunktionswerte	„Die Patienten sollen (zu Beginn der Behandlung, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und je nach klinischer Bewertung) auf Veränderungen der Schilddrüsenfunktion und auf klinische Anzeichen und Symptome von Schilddrüsenerkrankungen überwacht werden.“ (Seite 4, Abschnitt 4.4)	Ja
9	Nebennierenfunktion Hormonspiegel	„Die Überwachung der Nebennierenfunktion und der Hormonspiegel sollte in Betracht gezogen werden.“ (Seite 4, Abschnitt 4.4)	Nein
10	Hypophysenfunktion Hormonspiegel	„Die Überwachung der Hypophysenfunktion und der Hormonspiegel sollte in Betracht gezogen werden.“ (Seite 4, Abschnitt 4.4)	Nein
11	Glykämietest	„Die Patienten sollten auf Hyperglykämie und andere Anzeichen und Symptome von Diabetes überwacht werden.“ (Seite 4, Abschnitt 4.4)	Ja

Num-mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
12	Serumkreatinin	„Die Patienten sollen auf Veränderungen der Nierenfunktion (erhöhtes Serumkreatinin) überwacht werden und andere Ursachen für Nierenfunktionsstörungen sollten ausgeschlossen werden.“ (Seite 4, Abschnitt 4.4)	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Fachinformation ist November 2024 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-21, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-21 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Die Verfügbarkeit entsprechender Gebührenordnungspositionen für die in Tabelle 3-21 aufgeführten ärztlichen Leistungen wurde auf Basis des EBM mit dem Stand vom 4. Quartal 2024 geprüft (2).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientengruppen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. BeiGene Ireland Limited. Fachinformation Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: November 2024). 2024.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 4. Quartal 2024. 2024.