Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tislelizumab (Tevimbra[®])

BeiGene Germany GmbH

Modul 1 F

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 20.12.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	31
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	34
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	37

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Tislelizumab + Chemotherapie – PD-L1-positives Analyseset und PD-L1-positives Safety-Analyseset der Studie RATIONALE 305.....	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	34
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35
Tabelle 1-13: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für Tevimbra®	37

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
Alpha-ID	Alpha-Identifikator
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CPS	Combined Positive Score
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450-Enzym
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
EORTC QLQ-STO22	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Stomach 22
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5-Dimensions Visual Analogue Scale
Fc	Kristallisierbares Fragment (Fragment, Crystallizable)
FOLFOX	Chemotherapie-Schema bestehend aus Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin
G	Magen (Gastric)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastroösophagealer Übergang (Gastroesophageal Junction)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HER2	Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2
HR	Hazard Ratio
HRT	Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy)
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Classification of Disease 10th edition)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
IVD	In-vitro-Diagnostikum
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MID	Kleinster relevanter Unterschied (Minimal Important Difference)
MWD	Mittelwertdifferenz
n	Anzahl der Patienten mit einem Ereignis pro Studienarm
N	Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NE	Nicht berechenbar (Not Estimable)
NR	Nicht erreicht (Not Reached)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
OSCC	Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Oesophageal Squamous Cell Carcinoma)
P + C	Placebo + Chemotherapie
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko
SCAR	Schwere kutane Nebenwirkung (Severe Cutaneous Adverse Reaction)
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
T + C	Tislelizumab + Chemotherapie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
TAP	Tumor Area Positivity
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
UE	Unerwünschte Ereignisse
ULN	Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)
vs.	Versus
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tislelizumab
Handelsname:	Tevimbra®
ATC-Code:	L01FF09
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	45188
Pharmazentralnummer (PZN)	19158287
ICD-10-GM-Code	C16
Alpha-ID	I109991; I24912; I103100; I104486; I106113; I84965; I108149; I84963; I110539; I134107; I111148; I16785; I16782; I16783; I24911; I112789; I30824; I127373; I17993; I17994; I17998
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Tevimbra [®] in Kombination mit platin- und fluoropyrimidinbasierter Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten HER-2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (Gastric or Gastroesophageal Junction, G/GEJ) bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von $\geq 5\%$ aufweisen.	25.11.2024	F
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Tevimbra® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus (Oesophageal Squamous Cell Carcinoma, OSCC) nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten.	15.09.2023
Tevimbra® in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht-plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) mit PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen ohne EGFR- oder ALK-positive Mutationen bei erwachsenen Patienten, die: <ul style="list-style-type: none"> • ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie in Frage kommen oder • ein metastasiertes NSCLC haben. 	08.07.2024
Tevimbra® in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) bei erwachsenen Patienten, die: <ul style="list-style-type: none"> • ein lokal fortgeschrittenes NSCLC haben und nicht für eine chirurgische Resektion oder eine platinbasierte Radiochemotherapie in Frage kommen, oder • ein metastasiertes NSCLC haben. 	08.07.2024
Tevimbra® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) nach vorheriger platinbasierter Therapie bei erwachsenen Patienten. Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC sollen vor der Behandlung mit Tislelizumab ebenfalls zielgerichtete Therapien erhalten haben.	08.07.2024
Tevimbra® in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus (Oesophageal Squamous Cell Carcinoma, OSCC) bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % aufweisen.	25.11.2024

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
F	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score $\geq$ 5 %) in Erstlinienbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin + Capecitabin oder • <u>Oxaliplatin + Capecitabin</u> oder • Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) oder • Cisplatin + 5-Fluorouracil^c oder • Cisplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure^c oder • Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin oder • Epirubicin + Cisplatin + 5-Fluorouracil oder • Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin oder • Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil oder • Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie^d oder • 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin^c

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.</p> <p>c: Nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus</p> <p>d: Nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS $\geq$ 5)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

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

Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) basiert auf dem Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 11.04.2024 und dessen Niederschrift (Vorgangsnummer: 2024-B-021).

Die BeiGene Germany GmbH folgt der vom G-BA benannten zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet von Tislelizumab und zieht folgende zVT-Option für die Nutzenbewertung von Tislelizumab heran:

- Oxaliplatin + Capecitabin

Gemäß der Zulassung im Anwendungsgebiet von Tislelizumab erfolgt die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens für Patienten mit Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1)-positiven Tumoren (TAP-Score $\geq$ 5 %) und basiert auf dem PD-L1-positiven Analyseset der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, globalen, multizentrischen Phase-III-Studie RATIONALE 305. In dieser wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie untersucht.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Der medizinische Nutzen von Tislelizumab hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit wurde im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens für die Behandlung Erwachsener mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Humanem Epidermalem Wachstumsfaktor Rezeptor 2 (HER2)-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (Gastroesophageal Junction, GEJ) mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Tumor Area Positivity (TAP)-Score $\geq 5\%$) in Erstlinienbehandlung von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) festgestellt und bestätigt.

Im vorliegenden Dossier erfolgt die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie auf Grundlage der Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, globalen, multizentrischen Phase-III-Studie RATIONALE 305.

Für die Ableitung des Zusatznutzens wird der präspezifizierte Datenschnitt der finalen Analyse vom 28.02.2023 herangezogen. Darüber hinaus wird für die Ableitung des Zusatznutzens supportiv der nicht präspezifizierte Datenschnitt zu Studienabschluss vom 27.08.2024 herangezogen, da aufgrund der längeren Beobachtungsdauer von einem Informationsgewinn im Vergleich zur finalen Analyse ausgegangen werden kann (siehe Modul 4 F).

In Tabelle 1-7 werden Ergebnisse sowie die Aussagesicherheit und das Ausmaß zum medizinischen Zusatznutzen von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie hinsichtlich der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit für PD-L1-positive Patienten für den Datenschnitt der finalen Analyse vom 28.02.2023 zusammengefasst.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Tislelizumab + Chemotherapie – PD-L1-positives Analyseset und PD-L1-positives Safety-Analyseset der Studie RATIONALE 305

Nutzen- dimension / Endpunkt	T + C		P + C		T + C vs. P + C	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert		
Mortalität (PD-L1-positives Analyseset)							
OS	192/274 (70,1)	16,4 [13,6; 19,1]	219/272 (80,5)	12,8 [12,0; 14,5]	HR: 0,709 [0,583; 0,863] 0,0005	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
Morbidität (PD-L1-positives Analyseset)							
PFS	189/274 (69,0)	7,2 [5,8; 8,4]	216/272 (79,4)	5,9 [5,6; 7,0]	HR: 0,678 [0,557; 0,826] 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
ORR	141/274 (51,5)	-	116/272 (42,6)	-	RR: 1,208 [1,013; 1,440] 0,0346	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	
EQ-5D VAS	<i>Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 15 Punkte)</i>						
	34/274 (12,4)	NR [NE; NE]	52/272 (19,1)	NR [NE; NE]	HR: 0,537 [0,347; 0,833] 0,0048	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>						
	244/274	-	242/272	-	MWD: 2,11 [0,17; 4,05] 0,0328 Hedges' g: 0,32 [0,03; 0,61]		
EORTC QLQ-C30 (Symptom- skalen)	<i>Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>						
	<i>Übelkeit und Erbrechen</i>						
	50/274 (18,2)	NR [NE; NE]	68/272 (25,0)	NR [NE; NE]	HR: 0,668 [0,463; 0,964] 0,0298	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	
	<i>Schlaflosigkeit</i>						
32/274 (11,7)	NR [NE; NE]	45/272 (16,5)	NR [NE; NE]	HR: 0,627 [0,398; 0,989] 0,0426			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension / Endpunkt	T + C		P + C		T + C vs. P + C	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert		
EORTC QLQ-C30 (Symptom- skalen)	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>						
	<i>Fatigue</i>						
	244/274	-	242/272	-	MWD: -2,96 [-5,41; -0,51] 0,0178 Hedges' g: -0,36 [-0,66; -0,06]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	
	<i>Übelkeit und Erbrechen</i>						
	244/274	-	242/272	-	MWD: -2,88 [-4,76; -1,00] 0,0027 Hedges' g: -0,47 [-0,78; -0,16]		
	<i>Schmerzen</i>						
	244/274	-	242/272	-	MWD: -3,68 [-5,84; -1,51] 0,0009 Hedges' g: -0,52 [-0,83; -0,21]		
<i>Schlaflosigkeit</i>							
244/274	-	242/272	-	MWD: -3,17 [-5,63; -0,70] 0,0119 Hedges' g: -0,40 [-0,71; -0,09]			
EORTC QLQ-STO22	<i>Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>						
	<i>Symptome des oberen Gastrointestinaltrakts</i>						
	52/274 (19,0)	NR [NE; NE]	68/272 (25,0)	NR [14,2; NE]	HR: 0,674 [0,469; 0,968] 0,0310	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>						
	<i>Schmerzen</i>						
244/274	-	242/272	-	MWD: -2,21 [-4,23; -0,20] 0,0316 Hedges' g: -0,33 [-0,64; -0,03]			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension / Endpunkt	T + C		P + C		T + C vs. P + C	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert		
EORTC QLQ-STO22	<i>Symptome des oberen Gastrointestinaltrakts</i>						
	244/274	-	242/272	-	MWD: -2,34 [-4,01; -0,68] 0,0060 Hedges' g: -0,43 [-0,73; -0,12]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	
	<i>Mundtrockenheit</i>						
	244/274	-	242/272	-	MWD: -3,02 [-5,69; -0,34] 0,0270 Hedges' g: -0,35 [-0,66; -0,04]		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PD-L1-positives Analyseset)							
EORTC QLQ-C30 (Funktions- skalen und allgemeiner Gesundheits- zustand)	<i>Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>						
	<i>Physische Funktion</i>						
	67/274 (24,5)	34,0 [26,0; NE]	86/272 (31,6)	16,6 [9,2; NE]	HR: 0,632 [0,458; 0,872] 0,0048	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
	<i>Emotionale Funktion</i>						
	30/274 (10,9)	NR [NE; NE]	56/272 (20,6)	35,7 [35,7; NE]	HR: 0,447 [0,286; 0,698] 0,0003		
	<i>Soziale Funktion</i>						
	59/274 (21,5)	NR [NE; NE]	82/272 (30,1)	23,2 [16,5; NE]	HR: 0,612 [0,437; 0,858] 0,0041		
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>						
	<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>						
	244/274	-	242/272	-	MWD: 3,43 [1,38; 5,48] 0,0011 Hedges' g: 0,51 [0,21; 0,82]		
<i>Physische Funktion</i>							
244/274	-	242/272	-	MWD: 2,90 [0,97; 4,84] 0,0034 Hedges' g: 0,44 [0,15; 0,73]			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension / Endpunkt	T + C		P + C		T + C vs. P + C	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert		
EORTC QLQ-C30 (Funktions- skalen und allgemeiner Gesundheits- zustand)	<i>Rollenfunktion</i>						
	244/274	-	242/272	-	MWD: 3,02 [0,66; 5,38] 0,0121 Hedges' g: 0,39 [0,09; 0,70]	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	
	<i>Emotionale Funktion</i>						
	244/274	-	242/272	-	MWD: 3,72 [1,61; 5,82] 0,0006 Hedges' g: 0,52 [0,22; 0,81]		
	<i>Kognitive Funktion</i>						
	244/274	-	242/272	-	MWD: 3,90 [2,10; 5,70] < 0,0001 Hedges' g: 0,65 [0,35; 0,96]		
	<i>Soziale Funktion</i>						
244/274	-	242/272	-	MWD: 3,27 [0,88; 5,65] 0,0073 Hedges' g: 0,42 [0,11; 0,72]			
Sicherheit (PD-L1-positives Safety-Analyseset)							
<i>Gesamtraten</i>							
UE unabhängig vom Schweregrad	271/272 (99,6)	0,1 [0,1; 0,1]	266/272 (97,8)	0,1 [0,1; 0,1]	HR: 1,120 [0,944; 1,329] 0,2185	Zusatznutzen nicht belegt	
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	186/272 (68,4)	2,3 [1,7; 3,4]	177/272 (65,1)	2,8 [2,1; 3,6]	HR: 1,010 [0,821; 1,243] 0,9394	Zusatznutzen nicht belegt	
SUE	125/272 (46,0)	13,3 [7,8; 32,3]	100/272 (36,8)	14,5 [9,6; NE]	HR: 1,164 [0,893; 1,518] 0,2632	Zusatznutzen nicht belegt	
Therapie- abbruch aufgrund von UE	66/272 (24,3)	NR [30,2; NE]	36/272 (13,2)	NR [NE; NE]	HR: 1,644 [1,093; 2,473] 0,0160	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension / Endpunkt	T + C		P + C		T + C vs. P + C	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert	
<i>SOC und PT</i>						
UE unabhängig vom Schweregrad	<i>SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>					Zusatznutzen nicht belegt
	2/272 (0,7)	NR [NE; NE]	10/272 (3,7)	NR [NE; NE]	HR: 0,179 [0,039; 0,819] 0,0126	
	<i>SOC Endokrine Erkrankungen</i>					
	41/272 (15,1)	NR [NE; NE]	7/272 (2,6)	NR [NE; NE]	HR: 5,622 [2,519; 12,544] < 0,0001	
	<i>PT Hypothyreose</i>					
	34/272 (12,5)	NR [NE; NE]	4/272 (1,5)	NR [NE; NE]	HR: 7,877 [2,791; 22,229] < 0,0001	
	<i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>					
	87/272 (32,0)	24,7 [14,6; 31,3]	57/272 (21,0)	24,5 [22,8; 38,8]	HR: 1,441 [1,025; 2,026] 0,0342	
	<i>PT Infektion der oberen Atemwege</i>					
	17/272 (6,3)	NR [NE; NE]	6/272 (2,2)	NR [NE; NE]	HR: 2,572 [1,009; 6,553] 0,0402	
	<i>PT Gewicht erhöht</i>					
	17/272 (6,3)	NR [NE; NE]	5/272 (1,8)	NR [NE; NE]	HR: 3,124 [1,150; 8,486] 0,0185	
	<i>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>					
	49/272 (18,0)	NR [NE; NE]	65/272 (23,9)	35,9 [17,2; NE]	HR: 0,635 [0,437; 0,923] 0,0164	
	<i>PT Ausschlag</i>					
	22/272 (8,1)	NR [NE; NE]	9/272 (3,3)	NR [NE; NE]	HR: 2,229 [1,022; 4,861] 0,0387	
<i>SOC Gefäßerkrankungen</i>						
21/272 (7,7)	NR [NE; NE]	43/272 (15,8)	NR [NE; NE]	HR: 0,438 [0,259; 0,739] 0,0015		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension / Endpunkt	T + C		P + C		T + C vs. P + C	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert		
UE unabhängig vom Schweregrad	<i>PT Hypertonie</i>					HR: 0,360 [0,139; 0,931] 0,0280	Zusatznutzen nicht belegt
	6/272 (2,2)	NR [NE; NE]	15/272 (5,5)	NR [NE; NE]			
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	<i>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</i>					HR: 3,786 [1,275; 11,245] 0,0101	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich
	18/272 (6,6)	NR [NE; NE]	4/272 (1,5)	NR [NE; NE]			
	<i>PT Aspartat-Aminotransferase erhöht</i>						
	12/272 (4,4)	NR [NE; NE]	0/272 (0,0)	NR [NE; NE]	RR: 25,000 [1,488; 420,142] 0,0254		
SUE	<i>SOC Leber- und Gallenerkrankungen</i>					HR: 2,592 [1,024; 6,564] 0,0372	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering
	18/272 (6,6)	NR [NE; NE]	6/272 (2,2)	NR [NE; NE]			
<i>UE von besonderem Interesse</i>							
<i>Infusionsbedingte UE</i>							
UE von besonderem Interesse	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede						Zusatznutzen nicht belegt
Nicht schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE- Grad ≤ 2)	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede						
Schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE- Grad ≥ 3)	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede						
SUE von besonderem Interesse	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede						

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension / Endpunkt	T + C		P + C		T + C vs. P + C	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert	
<i>Immunvermittelte UE</i>						
UE von besonderem Interesse	78/272 (28,7)	NR [NE; NE]	34/272 (12,5)	NR [NE; NE]	HR: 2,400 [1,603; 3,592] < 0,0001	Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich
Nicht schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE- Grad ≤ 2)	69/272 (25,4)	NR [NE; NE]	31/272 (11,4)	NR [NE; NE]	HR: 2,344 [1,533; 3,582] < 0,0001	
Schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE- Grad ≥ 3)	21/272 (7,7)	NR [NE; NE]	5/272 (1,8)	NR [NE; NE]	HR: 3,953 [1,488; 10,502] 0,0029	
SUE von besonderem Interesse	21/272 (7,7)	NR [NE; NE]	6/272 (2,2)	NR [NE; NE]	HR: 3,267 [1,316; 8,108] 0,0069	

Datenschnitt: 28.02.2023

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis

b: Anzahl der Patienten im Analyseset

c: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt.

d: Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde mit einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, mit dem Studienarm als Faktor und stratifiziert nach geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen, geschätzt. Das HR ist das Verhältnis aus dem Risiko im T + C-Studienarm und dem Risiko im P + C-Studienarm. Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen.

e: Für das RR des Endpunkts ORR wurde eine logarithmische Normalverteilung angenommen. Das 95 %-KI wurde durch eine normale Annäherung und Variantenschätzer (nach Sato) konstruiert. Die Stratifizierung erfolgte nach geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels CMH-Tests berechnet, stratifiziert nach geografischer Region und dem Vorhandensein von Peritonealmetastasen.

f: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline als Differenz zwischen dem T + C- und P + C-Studienarm. Die Effektgröße des Hedges' g wurde als geschätzte Differenz der Mittelwerte berechnet, geteilt durch die modellierte Standardabweichung, multipliziert mit einem Korrekturfaktor. Positive Differenzen bei der EQ-5D VAS sowie den Funktionsskalen und den allgemeinen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 sprechen für die Behandlung mit T + C, während bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22 negative Differenzen für den positiven Effekt einer Behandlung mit T + C sprechen.

g: Falls das HR nicht berechenbar war, wurde das naive RR als Effektmaß dargestellt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts der finalen Analyse vom 28.02.2023 waren 192 Patienten (70,1 %) im Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm und 219 Patienten (80,5 %) im Placebo + Chemotherapie-Studienarm verstorben. Die mediane Überlebenszeit betrug für Patienten, die mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt wurden, 16,4 Monate [95 %-Konfidenzintervall (KI): 13,6; 19,1] im Vergleich zu 12,8 Monaten [95 %-KI: 12,0; 14,5] bei Patienten, die Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie erhielten. Für die Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von beträchtlichem Ausmaß gegenüber einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie (Hazard Ratio (HR) [95 %-KI]: 0,709 [0,583; 0,863]; $p = 0,0005$).

Darüber hinaus zeigt sich bei einer längeren Beobachtungsdauer für den Datenschnitt zu Studienabschluss vom 27.08.2024 für die Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von erheblichem Ausmaß gegenüber einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,703 [0,582; 0,849]; $p = 0,0002$).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts der finalen Analyse vom 28.02.2023 erlitten im Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm 189 Patienten (69,0 %) eine Krankheitsprogression oder verstarben, während im Placebo + Chemotherapie-Studienarm 216 Patienten (79,4 %) eine Krankheitsprogression erlitten oder verstarben. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für eine Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber der Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,678 [0,557; 0,826]; $p = 0,0001$).

Objektive Ansprechrates

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 28.02.2023 zeigten 141 Patienten (51,5 %) im Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm ein objektives Tumoransprechen, wohingegen der Anteil im Placebo + Chemotherapie-Studienarm bei 116 Patienten (42,6 %) lag. Beim Vergleich der Studienarme ergibt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zugunsten der Therapie mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie (Relatives Risiko (RR) [95 %-KI]: 1,208 [1,013; 1,440]; $p = 0,0346$).

EQ-5D VAS

Für die European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS) zeigt sich für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (Kleinster relevanter Unterschied (Minimal Important Difference, MID) ≥ 15 Punkte) des Gesundheitszustandes ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von beträchtlichem Ausmaß für eine Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,537 [0,347; 0,833]; $p = 0,0048$) zum Datenschnitt vom 28.02.2023.

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Bei der Analyse der Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) zeigen sich für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von geringem Ausmaß für die Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen (HR [95 %-KI]: 0,668 [0,463; 0,964]; $p = 0,0298$) und Schlaflosigkeit (HR [95 %-KI]: 0,627 [0,398; 0,989]; $p = 0,0426$) zugunsten der Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie zum Datenschnitt vom 28.02.2023. Für die weiteren Symptomskalen ergibt sich anhand der Ereigniszeitanalysen kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

EORTC QLQ-STO22

Für den European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Stomach 22 (EORTC QLQ-STO22) zeigt sich für den Tislelizumab + Chemotherapie-Studienarm im Vergleich zum Placebo + Chemotherapie-Studienarm für die Symptomskala Symptome des oberen Gastrointestinaltrakts ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte) (HR [95 %-KI]: 0,674 [0,469; 0,968]; $p = 0,0310$) zum Datenschnitt vom 28.02.2023. Für die weiteren Symptomskalen ergibt sich anhand der Ereigniszeitanalysen kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Die statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile in der Nutzendimension Morbidität für eine Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber der Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie zeigen sich auch bei einer längeren Beobachtungsdauer für den Datenschnitt zu Studienabschluss vom 27.08.2024.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand)

Zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die Funktionsskalen sowie die Fragen zum allgemeinen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 zum Datenschnitt vom 28.02.2023 herangezogen. Die Ereigniszeitanalyse für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ($MID \geq 10$ Punkte) zeigt für die Funktionsskala emotionale Funktion (HR [95 %-KI]: 0,447 [0,286; 0,698]; $p = 0,0003$) einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von erheblichem Ausmaß und für die Funktionsskalen physische Funktion (HR [95 %-KI]: 0,632 [0,458; 0,872]; $p = 0,0048$) und soziale Funktion (HR [95 %-KI]: 0,612 [0,437; 0,858]; $p = 0,0041$) statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von beträchtlichem Ausmaß zugunsten von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie. Für die weiteren Funktionsskalen ergibt sich anhand der Ereigniszeitanalysen kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Die statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität für eine Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber der Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie zeigen sich auch bei einer längeren Beobachtungsdauer für den Datenschnitt zu Studienabschluss vom 27.08.2024.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten

Für die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE) zeigen die Ereigniszeitanalysen, dass sich das Auftreten von UE unabhängig vom Schweregrad, schweren UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3) und schwerwiegenden UE (SUE) zwischen einer Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie und einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie zum Datenschnitt vom 28.02.2023 nicht statistisch signifikant unterscheidet. Bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE ergibt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zuungunsten einer Behandlung von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 1,644 [1,093; 2,473]; $p = 0,0160$). Das beobachtete Sicherheitsprofil von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie entspricht den Erwartungen bei einer Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor in Kombination mit einer Chemotherapie. Tislelizumab weist ein gut untersuchtes und kontrollierbares Sicherheitsprofil auf.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Die Ereigniszeitanalysen auf Ebene der System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) zeigen zu UE unabhängig vom Schweregrad, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und zu SUE einige statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie und Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie zum Datenschnitt vom 28.02.2023 (Tabelle 1-7).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Als UE von besonderem Interesse wurden in der RATIONALE 305 infusionsbedingte und immunvermittelte UE untersucht. In Bezug auf immunvermittelte UE zeigt sich sowohl für UE, die unabhängig vom Schweregrad erfasst wurden (HR [95 %-KI]: 2,400 [1,603; 3,592]; $p < 0,0001$), als auch bei den nicht schweren immunvermittelten UE (CTCAE-Grad ≤ 2) (HR [95 %-KI]: 2,344 [1,533; 3,582]; $p < 0,0001$), den schweren immunvermittelten UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (HR [95 %-KI]: 3,953 [1,488; 10,502]; $p = 0,0029$) und den schwerwiegenden immunvermittelten UE (HR [95 %-KI]: 3,267 [1,316; 8,108]; $p = 0,0069$) jeweils ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Unterschied zuungunsten von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie zum Datenschnitt vom 28.02.2023. Bei den infusionsbedingten UE liegt kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts zu Studienabschluss vom 27.08.2024 sind trotz der längeren Beobachtungsdauer keine neuen Sicherheitssignale in beiden Studienarmen aufgetreten.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
F	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) in Erstlinienbehandlung	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Mortalität

Gesamtüberleben

Beim Magenkarzinom handelt es sich um eine schwerwiegende onkologische Erkrankung, die mit einer schlechten Prognose assoziiert ist. Unter der Bezeichnung Magenkarzinom werden bösartige Neoplasien mit unterschiedlicher Lokalisation im proximalen, mittleren oder distalen Bereich des Magens zusammengefasst. Auch das Adenokarzinom des GEJ wird bei der Klassifikation mit einbezogen. Somit hat die Verlängerung des Gesamtüberlebens insbesondere in dieser Indikation eine große Relevanz für die Patienten. Das Verhindern oder Hinauszögern des krankheitsbedingten Todes hat einen direkten Nutzen für die Patienten und stellt ein primäres Therapieziel der palliativen Behandlung für Patienten mit Magenkarzinom oder GEJ-Karzinom dar. Basierend auf dem Behandlungsvorteil von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie im Gesamtüberleben lässt sich für die Nutzendimension Mortalität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das Magenkarzinom oder das GEJ-Karzinom ist eine Erkrankung, die insbesondere im fortgeschrittenen Stadium mit einer hohen Symptomlast und körperlichen sowie psychischen Belastung für die Patienten einhergeht. Die Kontrolle des Tumorwachstums und die Verhinderung der Krankheitsprogression sind daher Ziele der Therapie, um eine weitere Erhöhung der Symptomlast und die Notwendigkeit von Folgetherapien, die mit schweren Nebenwirkungen verbunden sein können, hinauszuzögern. Aufgrund der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens unter einer Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie lässt sich für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

Objektive Ansprechrate

Das Ansprechen auf die Therapie ist ein relevanter Indikator für den Therapieerfolg. Die initiale Reduktion von Tumorzellen kann zu einer Linderung der Symptomatik sowie zur Verzögerung des Auftretens neuer Symptome und der Krankheitsprogression beitragen. Für den Endpunkt objektive Ansprechrate ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

EQ-5D VAS

Die EQ-5D VAS ist ein patientenberichteter Endpunkt, in dem sich Veränderungen in den Symptomen und im Gesundheitszustand der Patienten widerspiegeln. Patienten mit Magenkarzinom oder GEJ-Karzinom haben insbesondere in einer palliativen Therapie eine hohe Symptomlast aufgrund der Symptome der Erkrankung und der Nebenwirkungen der Behandlung. Die Reduktion von Symptomen und die damit einhergehende Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands sind patientenrelevant. Bei der Erhebung des EQ-5D VAS ergab sich ein klinisch relevanter Vorteil für eine Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie, sodass für den Endpunkt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden kann.

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Im Rahmen der Erhebung des EORTC QLQ-C30 konnten für die Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit und Schmerzen klinisch relevante Vorteile gezeigt werden. Zudem zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Mittelwerte zugunsten der Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie für die Symptomskala Fatigue. Für die weiteren Symptomskalen zeigt sich eine gleichbleibende Symptomatik oder Verbesserung der Symptomatik unter einer Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie im Studienverlauf. Entsprechend lässt sich für den EORTC QLQ-C30 ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** ableiten.

EORTC QLQ-STO22

Aufgrund des klinisch relevanten Vorteils bei der Symptomskala Symptome des oberen Gastrointestinaltrakts, der numerischen Vorteile bei den Symptomskalen Schmerzen und Mundtrockenheit sowie der gleichbleibenden oder verbesserten Symptomatik im Studienverlauf für die weiteren Symptomskalen unter Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie lässt sich für den EORTC QLQ-STO22 ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand)

Im Rahmen der Erhebung des EORTC QLQ-C30 konnte anhand der Ereigniszeitanalysen ein klinisch relevanter Vorteil für die Funktionsskalen emotionale Funktion, physische Funktion und soziale Funktion gezeigt werden. Im Rahmen der MMRM-Analysen zeigte sich über alle Funktionsskalen hinweg ein statistisch signifikanter Vorteil für Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie. Bei den Funktionsskalen allgemeiner Gesundheitszustand, emotionale Funktion und kognitive Funktion ist dieser Vorteil als klinisch relevant zu bewerten. Entsprechend lässt sich für den EORTC QLQ-C30 ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten.

Sicherheit

Die Kombinationstherapie aus Tislelizumab und Chemotherapie, die eine deutlich verbesserte Wirksamkeit in der Behandlung von Adenokarzinomen des Magens und des GEJ im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit einer Chemotherapie gezeigt hat, führt zu keiner signifikanten Zunahme an Nebenwirkungen. Im Hinblick auf die Sicherheit ist für die Gesamtrate der UE unabhängig vom Schweregrad, für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und für SUE ist jeweils ein **Zusatznutzen nicht belegt**. Bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE lässt sich ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering ableiten.

In der Gesamtschau ist für eine Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie auf Ebene der SOC und PT für UE unabhängig vom Schweregrad ein **Zusatznutzen nicht belegt**. Bei Betrachtung der SOC und PT zu schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich und für die SUE ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering.

Für die Endpunkte zu UE von besonderem Interesse zeigt sich in Bezug auf das Auftreten immunvermittelter UE ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von beträchtlichem Ausmaß für Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie. Das Auftreten immunvermittelter UE ist bedingt durch den Wirkmechanismus von Immuncheckpoint-Inhibitoren. Aufgrund dieser bekannten Nebenwirkungen sind Algorithmen mit Handlungsempfehlungen für ein effektives Nebenwirkungsmanagement bei der Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren etabliert. Die im Rahmen der RATIONALE 305 berichteten immunvermittelten UE wiesen überwiegend einen geringen Schweregrad auf, wodurch sie in der Regel sehr gut behandelbar sind. Für die infusionsbedingten UE ist für Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score $\geq 5\%$) in der Erstlinienbehandlung zeigen sich über die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität deutliche Vorteile für Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unter Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie wurde eine erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie eine deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erreicht. Auch das Tumorsprechen war im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie verbessert. Zudem zeigte die Therapie mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie insbesondere für die patientenberichteten Endpunkte (EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22) deutliche Vorteile gegenüber Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie. In Bezug auf die Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit und Schmerzen (EORTC QLQ-C30) sowie bei Symptomen des oberen Gastrointestinaltrakts (EORTC QLQ-STO22) zeigten sich deutliche Vorteile für Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie. Die längerfristige Stabilisierung oder Verbesserung der Symptomatik unter Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie spiegelte sich auch in einem Vorteil hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. Während sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität trotz des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums der Patienten unter einer Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie verbesserte oder stabil blieb, zeigte sich bei einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie vielfach eine Verschlechterung. Dies spiegelte sich in einem statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie mit teils klinisch relevantem Ausmaß in allen Funktionsskalen sowie dem allgemeinen Gesundheitszustand wider.

Das beobachtete Sicherheitsprofil von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie entspricht dem bekannten Sicherheitsprofil von einem Immuncheckpoint-Inhibitor in Kombination mit einer Chemotherapie. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. In der Nutzendimension Sicherheit zeigte sich, dass bezogen auf die Gesamtraten der UE unabhängig vom Schweregrad, der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und der SUE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Therapie mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie und der alleinigen Chemotherapie auftraten. Lediglich Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden häufiger unter der Behandlung von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie beobachtet. Auf der Ebene der SOC und PT waren für die UE unabhängig vom Schweregrad die Vor- und Nachteile ausgewogen. Bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE war das Sicherheitsprofil in beiden Studienarmen mit Ausnahme eines klinisch relevanten Unterschieds vergleichbar. Immunvermittelte UE traten aufgrund des Wirkmechanismus von Tislelizumab als Immuncheckpoint-Inhibitor vermehrt bei der Kombinationstherapie von Tislelizumab und Chemotherapie auf. Das Sicherheitsprofil dieser Immuntherapeutika ist jedoch bekannt und es bestehen effektive Behandlungsalgorithmen für die immunvermittelten UE. Insgesamt weist Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie ein gut untersuchtes und kontrollierbares Sicherheitsprofil auf. Dies wird auch anhand des statistisch signifikanten Vorteils in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber der zVT, einer alleinigen Chemotherapie, bestätigt.

Somit erfüllt die Behandlung mit einer Kombination von Tislelizumab und Chemotherapie die therapeutischen Ziele, die in der vorliegenden palliativen Behandlungssituation maßgeblich aus einer Verlängerung des Gesamtüberlebens, der Linderung bzw. dem Hinauszögern der Krankheitssymptome, der bestmöglichen Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie einem gut kontrollierbaren Sicherheitsprofil bestehen.

Unter Berücksichtigung aller Nutzendimensionen wird der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen einer Kombinationstherapie mit Tislelizumab und Chemotherapie deutlich. Gegenüber einer alleinigen Chemotherapie konnten insbesondere das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben verlängert und die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert werden, bei einem gleichzeitig gut kontrollierbaren Sicherheitsprofil. Darauf basierend ergibt sich eine große Verbesserung des therapielevanten Nutzens für die Kombinationstherapie mit Tislelizumab und Chemotherapie, die einem **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** gegenüber einer Chemotherapie entspricht.

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

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

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

Das Magenkarzinom ist die zehnthäufigste maligne Tumorerkrankung in Deutschland. Unter der Bezeichnung Magenkarzinom werden bösartige Neoplasien mit unterschiedlicher Lokalisation im proximalen, mittleren oder distalen Bereich des Magens zusammengefasst. Auch das Adenokarzinom des GEJ wird bei der Klassifikation mit einbezogen. Das Adenokarzinom bildet mit einem Anteil von etwa 90 % den histologisch überwiegenden Subtyp bei bösartigen Neoplasien des Magens. Das Magenkarzinom zählt zu den prognostisch ungünstigen Tumoren mit einer relativen 5-Jahres-Überlebensrate von 37 % bei Frauen und 33 % bei Männern. Das Frühstadium der Erkrankung verläuft meist symptomlos, sodass eine Diagnose oft erst beim Auftreten klinischer Symptome in einem fortgeschrittenen Stadium erfolgt. Charakteristische tumorassoziierte Symptome des Magenkarzinoms oder des GEJ-Karzinoms sind u. a. Dysphagie, Dyspepsie, rezidivierendes Erbrechen und Übelkeit sowie Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust. Aufgrund der funktionellen Beeinträchtigung des Verdauungstrakts treten erhebliche somatische Folgestörungen wie Unterernährung oder Fatigue auf.

Die Zielpopulation umfasst die Behandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) in Erstlinienbehandlung.

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

Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Magenkarzinom oder GEJ-Karzinom steht im Allgemeinen keine kurative Therapie mehr zur Verfügung. Die Therapie erfolgt lediglich palliativ mit dem Ziel, das Gesamtüberleben zu verlängern, die Symptome zu lindern, das Auftreten weiterer Symptome hinauszuzögern und die Lebensqualität zu erhalten. Den Patienten steht ausschließlich eine systemische Therapie zur Verfügung, während nichtmedikamentöse Behandlungsmöglichkeiten nicht mehr in Frage kommen. Jedoch liegt auch mit einer Chemotherapie-basierten Palliativbehandlung die mediane Überlebenszeit bei unter einem Jahr. Eine Verbesserung der Versorgungssituation der Patienten in diesem Anwendungsgebiet konnte mit der Einführung immunologischer Therapieansätze erzielt werden. Gegenwärtig stehen jedoch nur zwei zugelassene Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1)-Inhibitoren als Immuntherapeutika für die palliative Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Magenkarzinom oder GEJ-Karzinom zur Verfügung und der Bedarf an neuen medikamentösen Therapieoptionen ist weiterhin hoch.

Tislelizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1-Antikörper, der durch eine modifizierte Region des kristallisierbaren Fragments (Fragment, Crystallizable, Fc) zu einer verminderten antikörperabhängigen zellvermittelten Phagozytose der T-Zellen führt und im Vergleich zu Pembrolizumab und Nivolumab eine niedrigere Dissoziationsrate und eine höhere Halbwertszeit aufweist. Tislelizumab erweitert das Therapiespektrum für eine systemische Therapie für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens und des GEJ in der Erstlinienbehandlung. Mit Tislelizumab steht den Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score $\geq 5\%$) eine neue effektive Behandlungsoption zur Verfügung. Die verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie, bestehend aus Oxaliplatin und Capecitabin oder Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU), ermöglichen zudem eine patientenindividuelle Anwendung von Tislelizumab. Tislelizumab deckt somit den anhaltend hohen therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
F	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) in Erstlinienbehandlung	1.941 – 3.067
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
F	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) in Erstlinienbehandlung	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) in Erstlinienbehandlung	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	1.941 – 3.067
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
F	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score $\geq$ 5 %) in Erstlinienbehandlung	Tislelizumab in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin 89.000,80 € Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU 91.602,70 € – 91.657,85 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
F	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) in Erstlinienbehandlung (Zielpopulation)	Cisplatin + Capecitabin	Zielpopulation	6.319,18 € – 6.374,34 €
		Oxaliplatin + Capecitabin	Zielpopulation	12.126,56 €
		Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)	Zielpopulation	9.085,19 € – 9.116,90 €
		Cisplatin + 5-FU	Zielpopulation (nur für Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)	14.728,45 € – 14.783,61 €
		Cisplatin + 5-FU + Folinsäure	Zielpopulation (nur für Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)	21.268,76 € – 21.323,92 €
		Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin	Zielpopulation	12.478,67 € – 12.533,83 €
		Epirubicin + Cisplatin + 5-FU	Zielpopulation	51.348,74 € – 51.403,90 €
		Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin	Zielpopulation	18.726,14 €
		Docetaxel + Cisplatin + 5-FU	Zielpopulation	24.726,67 € – 24.781,82 €
		5-FU + Oxaliplatin + Epirubicin	Zielpopulation (nur für Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)	57.596,21 €
		Nivolumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie (Oxaliplatin + Capecitabin)	Zielpopulation (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 5))	90.073,86 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
F	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) in Erstlinienbehandlung (Zielpopulation)	Nivolumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie (FOLFOX 4: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin)	Zielpopulation (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 5))	116.351,35 €
		Nivolumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie (mod. FOLFOX 6: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin)	Zielpopulation (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 5))	107.446,39 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

Die empfohlene Dosis von Tevimbra[®] beträgt 200 mg, verabreicht als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen, in Kombination mit einer Chemotherapie. Die Patienten sollen mit Tevimbra[®] bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität behandelt werden. Es wird keine Dosisreduzierung von Tevimbra[®] als Monotherapie oder in der Kombinationstherapie empfohlen. Beim Auftreten bestimmter immunvermittelter Nebenwirkungen, soll Tevimbra[®] ausgesetzt oder abgesetzt werden (Tabelle 1-13).

Tabelle 1-13: 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad¹	Behandlungsmodifikation für Tevimbra®
Schwere kutane Nebenwirkungen (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs)	Vermutete SCARs, einschließlich SJS oder TEN	Aussetzen ^{2,3} Bei Verdacht auf SJS oder TEN darf die Behandlung nur dann wieder aufgenommen werden, wenn SJS/TEN in Absprache mit dem/den zuständigen Facharzt/Fachärzten ausgeschlossen wurde.
	Bestätigte SCARs, einschließlich SJS oder TEN	Dauerhaft absetzen
Kolitis	Grad 2 oder 3	Aussetzen ^{2,3}
	Wiederkehrender Grad 3; Grad 4	Dauerhaft absetzen ³
Myositis/Rhabdomyolyse	Grad 2 oder 3	Aussetzen ^{2,3}
	Wiederkehrender Grad 3; Grad 4	Dauerhaft absetzen ³
Hypothyreose	Grad 2, 3 oder 4	Eine Hypothyreose kann ohne Behandlungsunterbrechung mit einer Substitutionstherapie behandelt werden.
Hyperthyreose	Grad 3 oder 4	Aussetzen ² Bei Grad 3 oder 4, der sich auf einen Grad ≤ 2 verbessert hat und mit einer Thyreostatika-Therapie kontrolliert wird, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra® nach Ausschleichen des Kortikosteroids in Betracht gezogen werden. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden.
Nebenniereninsuffizienz	Grad 2	Erwägen Sie, die Behandlung so lange auszusetzen, bis sie durch eine HRT kontrolliert wird.
	Grad 3 oder 4	Aussetzen ³ Bei Grad 3 oder 4, der sich auf einen Grad ≤ 2 verbessert hat und mit HRT kontrolliert wird, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra® nach Ausschleichen des Kortikosteroids in Betracht gezogen werden. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden. ³
Hypophysitis	Grad 2	Erwägen Sie, die Behandlung so lange auszusetzen, bis sie durch eine HRT kontrolliert wird.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad¹	Behandlungsmodifikation für Tevimbra[®]
	Grad 3 oder 4	Aussetzen ^{2,3} Bei Grad 3 oder 4, der sich auf einen Grad ≤ 2 verbessert hat und mit einer HRT kontrolliert wird, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra [®] nach Ausschleichen des Kortikosteroids in Betracht gezogen werden. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden. ³
Diabetes mellitus Typ 1	Diabetes mellitus Typ 1 mit Hyperglykämie Grad ≥ 3 (Glukose > 250 mg/dl oder $> 13,9$ mmol/l) oder mit Ketoazidose assoziiert	Aussetzen Bei Grad 3 oder 4, der sich unter einer Insulintherapie auf einen Grad ≤ 2 verbessert hat, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra [®] in Betracht gezogen werden, sobald der Stoffwechsel unter Kontrolle ist. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden.
Nephritis mit Nierenfunktionsstörung	Grad 2 (Kreatinin $> 1,5$ bis $3 \times$ Baseline oder $> 1,5$ bis $3 \times$ ULN)	Aussetzen ^{2,3}
	Grad 3 (Kreatinin $> 3 \times$ Baseline oder > 3 bis $6 \times$ ULN) oder Grad 4 (Kreatinin $> 6 \times$ ULN)	Dauerhaft absetzen ³
Myokarditis	Grad 2, 3 oder 4	Dauerhaft absetzen ³
Neurologische Toxizitäten	Grad 2	Aussetzen ^{2,3}
	Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen ³
Pankreatitis	Pankreatitis des Grades 3 oder erhöhte Serumamylase- oder Lipasewerte des Grades 3 oder 4 ($> 2 \times$ ULN)	Aussetzen ^{2,3}
	Grad 4	Dauerhaft absetzen ³
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 3	Aussetzen ^{2,3}
	Wiederkehrender Grad 3; Grad 4	Dauerhaft absetzen ³
Andere Nebenwirkungen		
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Grad 1	Erwägen Sie eine Prämedikation zur Prophylaxe von nachfolgenden Infusionsreaktionen. Verlangsamen Sie die Infusionsgeschwindigkeit um 50 %.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad ¹	Behandlungsmodifikation für Tevimbra®
	Grad 2	Unterbrechen Sie die Infusion. Bei vollständigem Abklingen oder Rückgang auf Grad 1 die Infusion wieder fortsetzen und die Infusionsgeschwindigkeit um 50 % verringern.
	Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen
<p>ALT = Alanin-Aminotransferase, AST = Aspartat-Aminotransferase, HRT = Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy), SJS = Stevens-Johnson-Syndrom, TEN = Toxische epidermale Nekrolyse, ULN = Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)</p> <p>¹ Die Schweregrade der Toxizität entsprechen den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0 (NCI-CTCAE v4.0). Der Grad der Hypophysitis entspricht NCI-CTCAE v5.0.</p> <p>² Wiederaufnahme bei Patienten mit vollständigem oder teilweisem Abklingen (Grad 0 bis 1) nach Ausschleichen des Kortikosteroids über mindestens einen Monat. Dauerhaft absetzen, wenn innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Kortikosteroidgabe kein vollständiges oder teilweises Abklingen erreicht wird oder Prednison innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Kortikosteroidgabe nicht auf ≤ 10 mg/Tag (oder ein Äquivalent) reduziert werden kann.</p> <p>³ Empfohlen wird eine Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder ein Äquivalent, gefolgt von einem stufenweisen Ausschleichen auf ≤ 10 mg/Tag (oder ein Äquivalent) über mindestens einen Monat, außer bei Pneumonitis, wo eine Anfangsdosis von 2 bis 4 mg/kg/Tag empfohlen wird.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tevimbra® bei Patienten unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Für Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren, Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung und Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder schwerer Leberfunktionsstörung vorliegenden Daten sind zu begrenzt, um Dosierungsempfehlungen für diese Populationen abzugeben.

Tevimbra® ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt und muss ausschließlich als Infusion verabreicht werden. Hierbei muss die erste Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wenn dies gut vertragen wird, können die nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht werden. Andere Arzneimittel dürfen nicht gemischt oder gemeinsam über dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.

Während der Behandlung mit Tislelizumab wurden immunvermittelte Nebenwirkungen, auch mehrere Körpersysteme gleichzeitig betreffend, einschließlich tödlicher Fälle, berichtet. Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Abklärung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen, einschließlich Infektionen, sichergestellt werden. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung sollte Tislelizumab ausgesetzt und Kortikosteroide verabreicht werden. Die Patienten sollten entsprechend aller möglichen auftretenden Nebenwirkungen überwacht werden.

Es wurden keine formellen pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Da monoklonale Antikörper nicht durch Cytochrom-P450-Enzyme (CYP) oder andere arzneimittelabbauende Enzyme metabolisiert werden, ist nicht zu erwarten, dass die Hemmung oder Induktion dieser Enzyme durch gleichzeitig verabreichte Arzneimittel die Pharmakokinetik von Tislelizumab beeinflusst.

Die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden und anderen Immunsuppressiva vor Beginn der Behandlung mit Tislelizumab soll mit Ausnahme von physiologischen Dosen systemischer Kortikosteroide (10 mg/Tag Prednison oder ein Äquivalent) aufgrund ihrer potenziellen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität und Wirksamkeit vermieden werden. Systemische Kortikosteroide und andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Behandlung mit Tislelizumab eingesetzt werden, um immunvermittelte Nebenwirkungen zu behandeln.

Tislelizumab darf bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Tislelizumab aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist. Frauen im gebärfähigen Alter sollen während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Gabe von Tislelizumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (Methoden mit weniger als 1 % Versagensrate). Tislelizumab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Tislelizumab aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Wegen des Potenzials für schwerwiegende Nebenwirkungen bei gestillten Neugeborenen/Kindern durch Tevimbra[®] soll Frauen geraten werden, während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Gabe von Tevimbra[®] nicht zu stillen.