

Tislelizumab (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, HER2- negativ)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-131

Version: 1.0

Stand: 25.03.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1961

DOI: 10.60584/A24-131

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Tislelizumab (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, HER2-negativ) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

20.12.2024

Interne Projektnummer

A24-131

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-131>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tislelizumab (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, HER2-negativ); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-131>.

Schlagwörter

Tislelizumab, Magentumoren, Ösophagustumoren, Nutzenbewertung

Keywords

Tislelizumab, Stomach Neoplasms, Esophageal Neoplasms, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jörg Trojan

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Simon Bogner
- Nadia Abu Rajab
- Christiane Balg
- Charlotte Guddat
- Claudia Kapp
- Sabine Ostlender
- Volker Vervölgyi
- Katharina Wölke

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Tislelizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Tislelizumab in Kombination mit platin- und fluoropyrimidinbasierter Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (G/GEJ) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score (Tumour Area Positivity) von $\geq 5\%$ aufweisen.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tislelizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 20.12.2024 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 F, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 F, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Trojan, Jörg	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem

Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.12
I 3 Fragestellung 1: Tumor-PD-L1-Expression \geq 1 (CPS)	I.15
I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.15
I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.16
I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.17
I 4 Fragestellung 2: Tumor-PD-L1-Expression $<$ 1 (CPS)	I.18
I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.18
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.19
I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.19
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	I.20
I 6 Literatur	I.22
I Anhang A Suchstrategien.....	I.23
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.24

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tislelizumab + Chemotherapie.....	I.6
Tabelle 3: Tislelizumab + Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.10
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tislelizumab + Chemotherapie.....	I.12
Tabelle 5: Tislelizumab + Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.20

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CPS	Combined Positive Score
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TAP	Tumour Area Positivity

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tislelizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 20.12.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit platin- und fluoropyrimidinbasierter Chemotherapie (im folgenden Tislelizumab + Chemotherapie) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung bei Erwachsenen mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten Human-Epidermal-Growth-Factor-Receptor-2(HER-2)-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, deren Tumore eine Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1)-Expression mit einem Tumour Area Positivity (TAP)-Score von $\geq 5\%$ aufweisen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tislelizumab + Chemotherapie

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

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

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

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

Ergebnisse

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

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie RATIONALE 305

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tislelizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Tislelizumab + Chemotherapie.

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

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

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

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

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit platin- und fluoropyrimidinbasierter Chemotherapie (im folgenden Tislelizumab + Chemotherapie) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung bei Erwachsenen mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten Human-Epidermal-Growth-Factor-Receptor-2(HER-2)-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, deren Tumore eine Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1)-Expression mit einem Tumour Area Positivity (TAP)-Score von $\geq 5\%$ aufweisen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tislelizumab + Chemotherapie (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs und einer Tumor-PD-L1-Expression mit einem TAP-Score (Tumour Area Positivity) von $\geq 5\%$ und		
1	einer Tumor-PD-L1-Expression von ≥ 1 (Combined Positive Score; CPS) ^c zur Erstlinienbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS) ≥ 5) oder ▪ Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS) ≥ 1)

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tislelizumab + Chemotherapie (mehreseitige Tabelle)

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

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie kurz vor Eingang des Dossiers zum 10.12.2024 gemäß der Darstellung in Tabelle 4 angepasst [2]. Durch diese Anpassung erfolgte die Aufteilung der Population nach Tumor-PD-L1-Expression, woraus sich ergibt, dass eine

reine Chemotherapie nur für Patientinnen und Patienten mit einer Tumor-PD-L1-Expression von < 1 (Combined Positive Score [CPS]) eine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt. Für Patientinnen und Patienten mit einer Tumor-PD-L1-Expression von ≥ 1 CPS ist die zweckmäßige Vergleichstherapie hingegen eine Immunchemotherapie. Gemäß G-BA ist vom pU darzulegen inwiefern die Tumor-PD-L1-Expression entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Tislelizumab (TAP $\geq 5\%$) Fragestellung 1 (CPS ≥ 1) oder Fragestellung 2 (CPS < 1) zuzuordnen ist.

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

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

I 3 Fragestellung 1: Tumor-PD-L1-Expression ≥ 1 (CPS)

I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Tislelizumab (Stand zum 21.10.2024)
- bibliografische Recherche zu Tislelizumab (letzte Suche am 21.10.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Tislelizumab (letzte Suche am 21.10.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Tislelizumab (letzte Suche am 21.10.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Tislelizumab (letzte Suche am 15.01.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung keine relevante Studie zum Vergleich von Tislelizumab + Chemotherapie mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU bezieht sich nicht auf die aktuelle zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA, sondern auf die zweckmäßige Vergleichstherapie aus dem Beratungsgespräch vom 11.04.2024, in der keine Aufteilung der Population nach Tumor-PD-L1-Expression erfolgte (siehe Kapitel I 2). Entsprechend legt der pU keine nach Fragestellung getrennten Daten vor. In seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU die RCT RATIONALE 305 [3] und zieht für seine Bewertung die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einer Tumor-PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % aus dieser Studie heran. Die vorgelegten Daten sind für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung nicht geeignet. Im Folgenden wird die Studie RATIONALE 305 beschrieben und die Nichteignung der im Dossier des pU vorgelegten Daten begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie RATIONALE 305

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

5-Fluorouracil zur Auswahl. Die Entscheidung über die Wahl des Chemotherapieregimes wurde von den Prüffärztinnen und Prüffärzten vor der Randomisierung festgelegt.

Die Patientinnen und Patienten mussten zu Studieneinschluss einen Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 aufweisen und durften zuvor noch keine systemische Therapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs erhalten haben. Für den Studieneinschluss war die Bestimmung der PD-L1 Expression des Tumorgewebes in einem Zentrallabor notwendig. Die Patientinnen und Patienten wurden jedoch unabhängig von der PD-L1 Expression in die Studie eingeschlossen. Die Bestimmung der PD-L1 Expression erfolgte unter Verwendung des VENTANA PD-L1 (SP263) Assays.

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

Keine Daten zum Vergleich von Tislelizumab mit der vom G-BA festgelegten

Vergleichstherapie

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

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

I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab +Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung bei Erwachsenen mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder

metastasierten HER-2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs und mit einer Tumor-PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von $\geq 5\%$ und $\text{CPS} \geq 1$ liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tislelizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab + Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung bei Erwachsenen mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten HER-2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs und mit einer Tumor-PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von $\geq 5\%$ und $\text{CPS} \geq 1$ liegen keine geeigneten Daten vor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der keine Daten getrennt nach Fragestellung vorlegt und für Patientinnen und Patienten mit einer Tumor-PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von $\geq 5\%$ einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Tislelizumab gegenüber einer Chemotherapie ableitet.

I 4 Fragestellung 2: Tumor-PD-L1-Expression < 1 (CPS)

I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Tislelizumab (Stand zum 21.10.2024)
- bibliografische Recherche zu Tislelizumab (letzte Suche am 21.10.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Tislelizumab (letzte Suche am 21.10.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Tislelizumab (letzte Suche am 21.10.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Tislelizumab (letzte Suche am 15.01.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab für Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung keine relevante Studie zum Vergleich von Tislelizumab + Chemotherapie mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU bezieht sich nicht auf die aktuelle zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA, sondern auf die zweckmäßige Vergleichstherapie aus dem Beratungsgespräch vom 11.04.2024, in der keine Aufteilung der Population nach Tumor-PD-L1-Expression erfolgte (siehe Kapitel I 2). Entsprechend legt der pU keine nach Fragestellung getrennten Daten vor. In seiner Informationsbeschaffung identifiziert der pU die RCT RATIONALE 305 [3] und zieht für seine Bewertung die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einer Tumor-PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von $\geq 5\%$ aus dieser Studie heran. Die vorgelegten Daten sind für Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung nicht geeignet. Dies wird im Folgenden begründet.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie RATIONALE 305

Für die Beschreibung der Studie RATIONALE 305 siehe Abschnitt I 3.1.

Keine Daten zu Patientinnen und Patienten mit Tumor-PD-L1-Expression < 1 (CPS)

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

In der vom pU vorgelegten Studie RATIONALE 305 haben im Vergleichsarm zwar alle Patientinnen und Patienten eine reine Chemotherapie (Oxaliplatin + Capecitabin oder

Cisplatin + 5-Fluorouracil) erhalten. Allerdings liegen für die Patientinnen und Patienten aus der Studie RATIONALE 305 Post-hoc-Auswertungen zum patientenindividuellen TAP- und CPS-Score vor, welche eine hohe Übereinstimmung zwischen TAP- und CPS-Score zeigen (95 %-Übereinstimmung zwischen $TAP \geq 1\%$ und $CPS \geq 1$) [4]. Auf Basis der vorliegenden Informationen könnten somit allenfalls einzelne Patientinnen oder Patienten der vom pU vorgelegten Teilpopulation (PD-L1-positiv mit $TAP \geq 5\%$) Fragestellung 2 (PD-L1-negativ mit $CPS < 1$) der vorliegenden Nutzenbewertung zugeordnet werden. Der weit überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten der vom pU vorgelegten Teilpopulation (mit einer Tumor-PD-L1-Expression von $TAP \geq 5\%$) entspricht hingegen nicht der Fragestellung 2.

Zudem widerspräche die Konstellation von PD-L1-Positivität mittels TAP-Score bei gleichzeitiger PD-L1-Negativität mittel CPS-Score auch dem Konstruktionsziel des TAP-Scores, da der TAP-Score als eine mit weniger Aufwand auszuwertende Variante des CPS-Scores entwickelt wurde [5]. Eine solche Konstellation stellt somit eher eine theoretische Überlegung dar, die lediglich in Einzelfällen vorliegen kann.

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

I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab + Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung bei Erwachsenen mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten HER-2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs und mit einer Tumor-PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von $\geq 5\%$ und zugleich $CPS < 1$ liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tislelizumab + Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab + Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung bei Erwachsenen mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten HER-2-negativen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs und mit einer Tumor-PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von $\geq 5\%$ und zugleich $CPS < 1$ liegen keine geeigneten Daten vor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der keine Daten getrennt nach Fragestellung vorlegt und für Patientinnen und Patienten mit einer Tumor-PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von $\geq 5\%$ einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Tislelizumab gegenüber einer Chemotherapie ableitet.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab + Chemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Tislelizumab + Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

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

Tabelle 5: Tislelizumab + Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tislelizumab (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression ≥ 5 , HER2-, Erstlinie, Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie); zweckmäßige Vergleichstherapie. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1163/#zweckmaessige-vergleichstherapie>].
3. Qiu MZ, Oh DY, Kato K et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial. *BMJ* 2024; 385: e078876. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-078876>.
4. Moehler M, Oh DY, Kato K et al. Tislelizumab (TIS) plus chemotherapy (CT) vs placebo (PBO) plus CT in HER2-negative advanced or metastatic gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma (GC/GEJC): PD-L1 biomarker analysis from RATIONALE-305. *Ann Oncol* 2024; 35(Suppl 1): S160-S161. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.05.312>.
5. Liu C, Fang F, Kong Y, ElGabry EA. Tumor Area Positivity (TAP) score of programmed death-ligand 1 (PD-L1): a novel visual estimation method for combined tumor cell and immune cell scoring. *Diagn Pathol* 2023; 18(1): 48. <https://doi.org/10.1186/s13000-023-01318-8>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Tislelizumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov/expert-search>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
AREA[ConditionSearch](esophageal OR esophagus OR esophagogastric OR esophago OR oesophageal OR oesophagus OR oesophagogastric OR oesophago OR gastroesophageal OR gastro-esophageal OR gastro-oesophageal OR Gastric Cancer) AND AREA[InterventionSearch](tislelizumab OR BGB-A317)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(esophag* OR oesophag* OR gastro* OR gastric*) AND (tislelizumab* OR BGB-A317 OR BGBA317 OR "BGB A317")

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
tislelizumab, BGB-A317, BGBA317 [Contain any of these terms]

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„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

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad ¹	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.

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad ¹	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 %.

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 teilweise 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 möglich auftretenden Nebenwirkungen überwacht werden.

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

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

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.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 F, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.7
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.12
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.17
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.17
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.18
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 F, Abschnitt 3.3)	II.19
II 2.1 Behandlungsdauer	II.20
II 2.2 Verbrauch.....	II.22
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.23
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.24
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.24
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.25
II 2.7 Versorgungsanteile	II.29
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen	II.30
II 4 Literatur	II.31

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Gegenüberstellung relevanter Herleitungsschritte der Zielpopulation in verschiedenen Verfahren	II.16
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.18
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.25

II Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in
der GKV-Zielpopulation II.8

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
CPS	Combined Positive Score
DGHO	Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
5-FU	5-Fluorouracil
FOLFOX	5-Fluorouracil + Folinsäure + Oxaliplatin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastroesophageal Junction (gastroösophagealer Übergang)
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
TAP	Tumour Area Positivity
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 F, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 F (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Karzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Tislelizumab [1]. Tislelizumab wird im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit platin- und fluoropyrimidinbasierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2)-negativen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ bei erwachsenen Patientinnen und Patienten angewendet, deren Tumore eine Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1)-Expression mit einem Tumour Area Positivity (TAP)-Score von $\geq 5\%$ aufweisen.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in

- Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ und einer Tumor-PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von $\geq 5\%$ und einer PD-L1-Expression von ≥ 1 Combined Positive Score (CPS) zur Erstlinienbehandlung (Fragestellung 1) und
- Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ und einer Tumor-PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von $\geq 5\%$ und einer PD-L1-Expression von < 1 (CPS) zur Erstlinienbehandlung (Fragestellung 2).

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA die Therapieentscheidung u. a. in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression der Tumore getroffen. Tislelizumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen für TAP $\geq 5\%$. Die vorliegende Aufteilung der Fragestellung gemäß G-BA richtet sich – entsprechend der Zulassungsmerkmale der zum Zeitpunkt der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage kommenden Wirkstoffe – jedoch nach dem CPS. Vom pU ist gemäß G-BA im Dossier für die Nutzenbewertung darzulegen, inwiefern Patientinnen und Patienten, deren Tumore PD-L1 mit einem TAP-Score $\geq 5\%$ exprimieren, der Fragestellung 1 (CPS ≥ 1) beziehungsweise der Fragestellung 2 (CPS < 1) zuzuordnen sind.

Zur Aufteilung der Zielpopulation entsprechend dieser beiden Fragestellungen macht der pU in Modul 3 F des Dossiers keine Angaben.

Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.

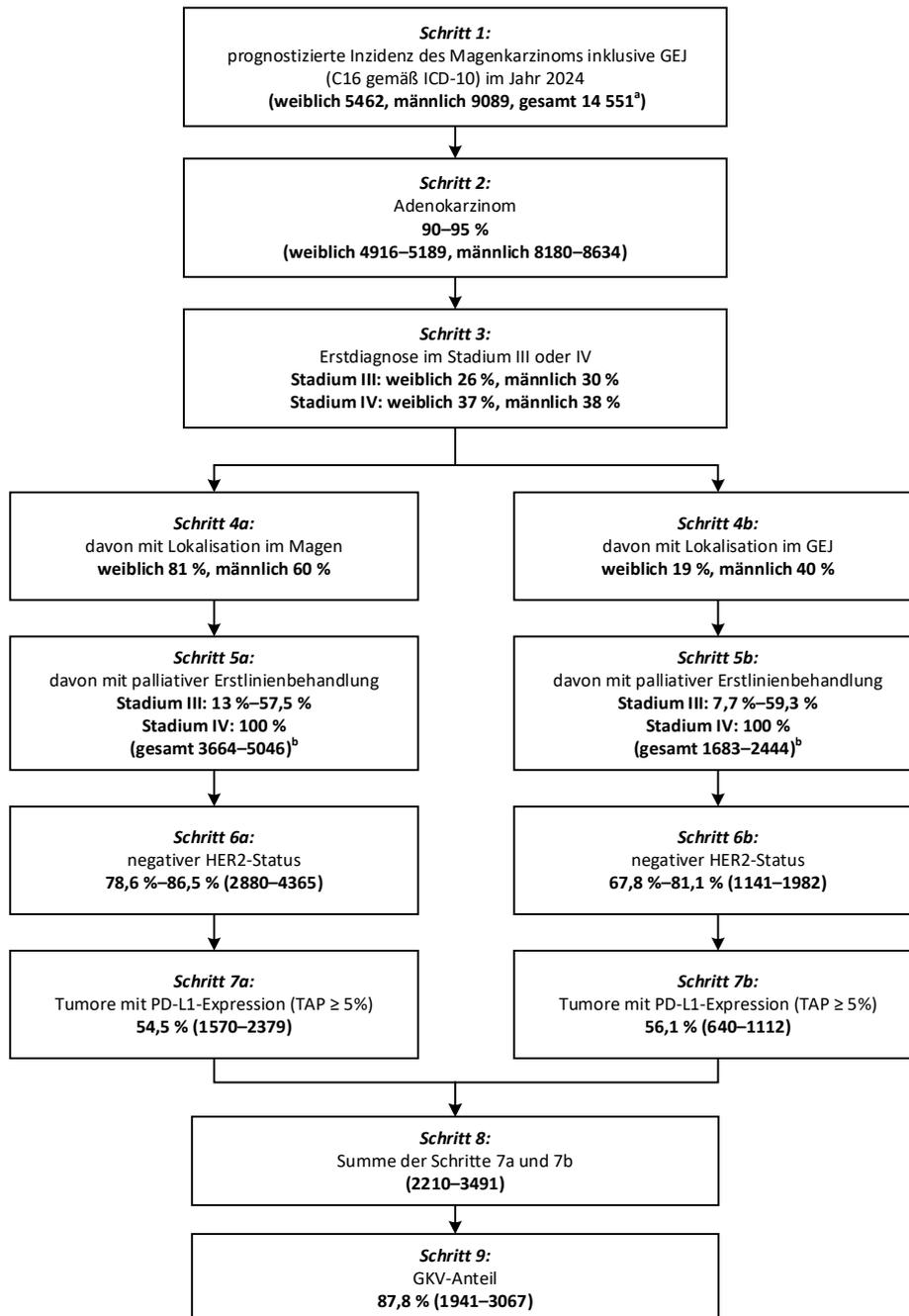
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass die geringe Anzahl zugelassener Arzneimittel für die palliative Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Karzinom des Magens oder des GEJ den Bedarf neuer medikamentöser Therapieoptionen verdeutlicht. Das therapeutische Ziel sei neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens vor allem die Linderung bestehender Symptome, das Hinauszögern weiterer Symptome sowie die bestmögliche Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU

b. Die absoluten Gesamtspannen in den Schritten 5a und 5b ergeben sich ausgehend von den geschlechtsspezifischen Anzahlen in Schritt 2 und der Multiplikation der darauffolgenden stadien- und geschlechtsspezifischen Anteilswerte der Schritte 3, 4 und 5.

GEJ: gastroösophagealer Übergang; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAP: Tumour Area Positivity

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: prognostizierte Inzidenz des Magenkarzinoms inklusive GEJ im Jahr 2024

Der pU entnimmt zunächst der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) mit Datenstand vom 05.09.2024 [2] die geschlechtsspezifischen Fallzahlen zur Inzidenz des Magenkarzinoms (inklusive GEJ) über den Diagnosecode C16.- (Bösartige Neubildung des Magens) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) für die Jahre 2016 bis 2021. Der Diagnosecode für Karzinome des GEJ ist hierbei über die Codierung C16.0 (Bösartige Neubildung: Kardial) unter den Magenkarzinomen (C16.-) subsumiert.

Anschließend bildet der pU jeweils die durchschnittliche geschlechtsspezifische Wachstumsrate pro Jahr (weiblich: -1,34 % und männlich: -0,53 %), die er auf die jeweilige geschlechtsspezifische Fallzahl aus dem Jahr 2021 überträgt. So extrapoliert er die ermittelten Inzidenzen bis in das Jahr 2024 und prognostiziert eine Inzidenz von 5462 Patientinnen und 9089 Patienten. In der Summe ergibt sich für das Jahr 2024 insgesamt eine Anzahl von 14 551 neu an einem Magenkarzinom (inklusive GEJ) erkrankten Patientinnen und Patienten.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom

Der pU legt 2 Quellen zugrunde, aus denen er eine Anteilsspanne von 90 % bis 95 % für diejenigen Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens (inklusive GEJ) entnimmt. Zum einen stützt er sich auf Angaben der American Cancer Society, denen zufolge ungefähr 90 % bis 95 % der Magenkarzinome Adenokarzinome sind [3]. Zum anderen verweist er auf die ESMO-Leitlinie zum Magenkarzinom, in der ein Anteil von etwa 90 % Adenokarzinomen an allen Magenkarzinomen berichtet wird [4].

Wird die Anteilsspanne auf die in Schritt 1 ermittelten geschlechtsspezifischen Inzidenzen übertragen, so ergeben sich 4916 bis 5189 Patientinnen und 8180 bis 8634 Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens (inklusive GEJ) [5].

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose im Stadium III oder IV

Der pU operationalisiert Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Magenkarzinom (inklusive Karzinome des GEJ) als Patientengruppe, die entweder an einem Magenkarzinom im Stadium III leidet, für das eine Tumorsektion keine Therapieoption ist, oder ein Stadium IV aufweist.

Zunächst bestimmt der pU in Schritt 3 die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem Karzinom im Stadium III oder IV. Auf Grundlage von Angaben im RKI-Bericht „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ aus dem Jahr 2023, entnimmt der pU folgende geschlechtsspezifische Stadienverteilung bei Erstdiagnose nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) [6]:

- Stadium III: weiblich 26 %; männlich 30 % und

- Stadium IV: weiblich 37 %; männlich 38 %

Die im RKI-Bericht enthaltenen Stadien beruhen dabei auf den Angaben zu Primärtumor, Lymphknotenstatus und Fernmetastasierung (TNM) gemäß der 8. Auflage der Klassifikation maligner Tumoren. In Summe gibt der pU an, dass sich 63 % der Magenkarzinome bei Frauen und 68 % der Magenkarzinome bei Männern zum Zeitpunkt der Erstdiagnose in dem Stadium III oder IV befinden.

Schritt 4: Aufteilung in Adenokarzinome des Magens exklusive GEJ (4a) oder des GEJ (4b)

Im Folgenden unterteilt der pU die Adenokarzinome in Magenkarzinome exklusive GEJ (4a) und in Karzinome des GEJ (4b) innerhalb der Diagnosegruppe ICD-10 C16:

Aus einer Auswertung des ZfKD [7] entnimmt der pU, dass der Anteil von Karzinomen des GEJ (Diagnosecode C16.0 [Bösartige Neubildung: Kardia]) 19 % bei Frauen und 40 % bei Männern an allen bösartigen Neubildungen des Magens (Diagnosecode C16.-) ausmacht (entspricht Schritt 4b). Im Umkehrschluss ermittelt der pU für das Magenkarzinom exklusive GEJ (Diagnosecode C16.- ohne C16.0) einen Anteilswert von 81 % für Frauen und 60 % für Männer (entspricht Schritt 4a).

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens exklusive GEJ (5a) oder des GEJ (5b) und mit einer palliativen Erstlinienbehandlung

Der pU greift auf die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zum Magenkarzinom [8] zurück und entnimmt diesen, dass für Patientinnen und Patienten im Stadium IV ausschließlich eine palliative Therapie in Betracht kommt. Hieraus schlussfolgert er, dass für alle Patientinnen und Patienten im Stadium IV eine palliative Erstlinienbehandlung infrage kommt (entsprechend 100 % im Stadium IV).

Der pU erläutert, dass nur ein Teil der Patientengruppe mit einem Karzinom im Stadium III zur Zielpopulation gehört, da das Anwendungsgebiet von Tislelizumab Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren Adenokarzinom einschließt [1]. Der pU bestimmt den Anteil dieser Patientengruppe über die Patientinnen und Patienten mit einer palliativen Erstlinientherapie.

Für diese Gruppe zieht der pU Anteilswerte aus der Herleitung der Zielpopulation zu Nivolumab aus dem Jahr 2021 heran [9]. Die Zielpopulation des damaligen Verfahrens umfasste erwachsene Patientinnen und Patienten in der Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierenden Adenokarzinome des Magens, des GEJ oder des Ösophagus mit PD-L1-Tumorexpression (CPS \geq 5). Im Rahmen dieser damaligen Herleitung von Patientenzahlen (siehe hierzu auch die zugehörige Nutzenbewertung [10])

wurde auf eine grafische Darstellung der Ergebnisse einer Registeranalyse der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) [11] zurückgegriffen, um den Anteil der jeweiligen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Karzinomen, die eine palliative Erstlinienbehandlung erhalten haben, zu ermitteln.

Für Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinom, die eine palliative Erstlinientherapie erhielten, wurden für die beiden hier relevanten Lokalisationen folgende (geschlechtsunspezifische) Anteilswerte ermittelt:

- Adenokarzinome des Magens: 13 % bis 57,5 %
- Adenokarzinome des GEJ: 7,7 % bis 59,3 %

Der pU überträgt die jeweiligen geschlechts- und / oder stadienspezifischen Anteilswerte aus den Schritten 3, 4 und 5 nacheinander auf die geschlechtsspezifischen Fallzahlen aus Schritt 2 (Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom). Es ergeben sich hieraus 3664 bis 5046 Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens exklusive GEJ (5a) bzw. 1683 bis 2444 Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom des GEJ (5b), die eine palliative Erstlinienbehandlung erhalten.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens exklusive GEJ (6a) oder Adenokarzinom des GEJ (6b) und mit einem negativen HER2-Status

Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit negativem HER2-Status entnimmt der pU aus 2 Quellen [12,13] und ermittelt je Tumorlokalisierung eine Anteilsspanne.

Mit Bezug auf das Adenokarzinom des Magens veranschlagt der pU für das Vorliegen eines negativen HER2-Status eine Anteilsspanne von 78,6 % bis 86,5 %. Die untere Grenze basiert auf einer Auswertung von durchgeführten HER2-Testungen im Rahmen des Einschlusses in die ToGA-Studie [12], einer internationalen Phase-III-Studie, in die Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Karzinom des Magens oder des GEJ eingeschlossen wurden. Demnach lag bei 21,4 % der getesteten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Karzinom des Magens exklusive GEJ ein positiver HER2-Status vor, woraus der pU im Umkehrschluss einen Anteilswert von 78,6 % für den negativen HER2-Status ermittelt. Die obere Grenze entnimmt er einer niederländischen populationsbasierten Kohortenstudie [13]. Die Untersuchung bezieht sich auf Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Ösophagus, des Magens und des GEJ, die eine palliative systemische Behandlung erhielten. Der pU entnimmt der Studie den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Magens und mit HER2-negativem Status in Höhe von 86,5 % auf Basis aller getesteten Patientinnen und Patienten, bei denen ein Testergebnis zum HER2-Status vorliegt (siehe Electronic Supplementary Material [13]). Der pU überträgt die Anteilsspanne auf das Ergebnis

aus Schritt 5a und ermittelt 2880 bis 4365 Patientinnen und Patienten mit HER2-negativen Adenokarzinomen des Magens.

Für das Adenokarzinom des GEJ zieht der pU die beiden oben genannten Quellen heran [12,13] und ermittelt auf dieselbe Weise eine Anteilsspanne von 67,8 % bis 81,1 % für ein HER2-negatives Karzinom für diese Lokalisation (Schritt 6b).

Schritt 7: Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Magens exklusive GEJ (7a) oder des GEJ (7b) mit PD-L1-Expression (TAP \geq 5 %)

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Tumoren mit PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von \geq 5 % legt der pU die Zulassungsstudie RATIONALE 305 von Tislelizumab [14] zugrunde. Auf Basis von Angaben zum Intention-to-treat(ITT)-Analyseset wiesen zum Studieneinschluss von 800 Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Magens exklusive GEJ 436 (54,5 %) eine PD-L1-Expression, definiert über einen TAP \geq 5 %, auf (Schritt 7a). Analog hierzu wiesen zum Studieneinschluss unter 196 Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des GEJ 110 (56,1 %) eine PD-L1-Expression (TAP \geq 5 %) auf (Schritt 7b).

Übertragen auf die Anzahlen in Schritt 6a und 6b ergeben sich 1570 bis 2379 Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Magens exklusive GEJ (7a) bzw. 640 bis 1112 Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des GEJ (7b) mit PD-L1-Expression (TAP \geq 5 %).

Schritt 8: Summe der Schritte 7a und 7b

Durch Summierung der Ergebnisse aus den Schritten 7a und 7b ergibt sich insgesamt eine Anzahl von 2210 bis 3491 Patientinnen und Patienten für Schritt 8.

Schritt 9: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU ermittelt einen GKV-Anteil von 87,8 % [15,16]. Übertragen auf die Anzahlen aus dem Schritt 8 ergeben sich 1941 bis 3067 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Es liegen jedoch in mehreren Schritten methodische Limitationen und Unsicherheiten vor. Im Folgenden werden die kritischen Aspekte zur Herleitung der Zielpopulation näher erläutert. Anschließend erfolgt eine Einordnung und Bewertung der Angaben des pU vor dem Hintergrund der Angaben aus früheren Verfahren.

Zu Schritt 1: prognostizierte Inzidenz des Magenkarzinoms inklusive GEJ im Jahr 2024

Der pU legt zur Inzidenzbestimmung für das Jahr 2024 eine Extrapolation auf Basis von Fallzahlen des ZfKD aus den Jahren 2016 bis 2021 zum Datenstand vom 05.09.2024 zugrunde [2]. Diesem Datenstand lassen sich – wie vom pU adressiert – auch Fallzahlen für das Jahr 2022 entnehmen, die er nicht im Rahmen seiner Prognose heranzieht. Er weist in diesem Zusammenhang auf Angaben des ZfKD hin, denen zufolge die Fallzahlen für das Jahr 2022 als vorläufig anzusehen sind und für dieses Jahr noch mit einem Anstieg im einstelligen Prozentbereich (Angabe ohne Bezug auf eine bestimmte Indikation) zu rechnen ist [17]. Das Vorgehen des pU, die vorläufigen Angaben für das Jahr 2022 in seiner Berechnung nicht einzubeziehen, ist grundsätzlich nachvollziehbar.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit einem Adenokarzinom

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des GEJ legt der pU eine Spanne für beide Tumorlokalisationen zugrunde. Aus der in Schritt 5 herangezogenen Registeranalyse [11] lassen sich jedoch unterschiedliche Anteilswerte des Adenokarzinoms in Abhängigkeit der Tumorlokalisation für das Jahr 2018 entnehmen. Bei einer gemeinsamen Betrachtung von Karzinomen des Magens und des GEJ ergibt sich demnach eine Unsicherheit, da die Histologieverteilung der jeweiligen Tumorlokalisation unterschiedlich hoch ausgeprägt sein kann.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose im Stadium III oder IV

Zur Ermittlung des Anteils der Karzinome im Stadium III oder IV legt der pU einen RKI-Bericht aus dem Jahr 2023 [6] zugrunde. Der pU schließt für die Berechnung des Anteilswerts Patientinnen und Patienten aus der Grundgesamtheit aus, für die gemäß der RKI-Daten keine Angaben zum Stadium verfügbar sind (Frauen: 64 %; Männer: 61 %). Der pU geht damit implizit davon aus, dass die Stadienverteilung bei dieser Patientengruppe identisch ist im Vergleich zur Gruppe mit Angaben zum Stadium. Es besteht eine Unsicherheit, inwieweit diese Annahme zutrifft.

Die ausschließliche Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten im Stadium III und IV bei Erstdiagnose führt in diesem Schritt zu einer Unterschätzung. Hierdurch bleiben diejenigen Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die in den Vorjahren mit einem Adenokarzinom des Magens oder GEJ in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und durch Progression im Betrachtungsjahr erstmals ein lokal fortgeschrittenes, nicht resezierbares oder metastasiertes Karzinom aufweisen.

Zu Schritt 4: Adenokarzinom des Magens exklusive GEJ (4a) oder des GEJ (4b)

Für den Anteil der Adenokarzinome des GEJ, siehe Patientengruppe 4b, an allen bösartigen Neubildungen des Magens (C16.-) stützt sich der pU auf prozentuale Angaben basierend auf einer Auswertung des ZfKD [7]. In der Auswertung ist auch ein relevanter Anteil mit der

Codierung C16.9 (Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet) – d. h. ohne nähere Angaben zur Lokalisation des Magens – enthalten (Frauen 19 %, Männer 14 %). Diesen Anteilswert ordnet der pU implizit der Patientengruppe 4a (Magenkarzinome exklusive GEJ) zu. Es ist unklar, ob sich unter den Fällen mit unspezifischer Codierung C16.9 weitere Patientinnen und Patienten mit Karzinom des GEJ befinden, die zusätzlich der Patientengruppe 4b zuzuweisen wären.

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens exklusive GEJ (5a) oder des GEJ (5b) und mit einer palliativen Erstlinienbehandlung

Zunächst nimmt der pU an, dass für alle Patientinnen und Patienten im Stadium IV eine palliative Erstlinienbehandlung infrage kommt. Diese Annahme ist im Sinne eines Maximalansatzes grundsätzlich nachvollziehbar.

Die Anteilswerte einer palliativen Erstlinientherapie für Patientinnen und Patienten im Stadium III wurden aus einer Patientengruppe mit einem fortgeschrittenem Tumorstadium gewonnen (siehe hierzu [11]). Die Übertragbarkeit auf die enger eingegrenzte Patientengruppe mit einem Karzinom im Stadium III ist mit Unsicherheit verbunden. Insbesondere unter der Annahme, dass das fortgeschrittene Tumorleiden aus der ADT-Analyse Patientinnen und Patienten mit Karzinom im Stadium IV mitumfasst, scheint die Obergrenze überschätzt. Dies resultiert daraus, dass für Patientinnen und Patienten im Stadium IV in der Regel eine palliative Therapie infrage kommt [8]. Zudem wurden die Anteilswerte aus einer Gruppe gewonnen, deren Therapie zu einem erheblichen Teil nicht eindeutig spezifiziert war (siehe hierzu [10]). Dies spiegelt sich in der breiten Spanne wider.

Zu Schritt 7: Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Magens exklusive GEJ (7a) oder des GEJ (7b) mit PD-L1-Expression (TAP \geq 5 %)

Der pU greift auf die Zulassungsstudie RATIONALE 305 von Tislelizumab [14] zurück und entnimmt dieser jeweils den lokalisationspezifischen Anteil von Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von TAP \geq 5 %. Hierbei wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 eingeschlossen (innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung). Demnach bleibt unklar, ob sich die entsprechenden Anteilswerte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS \geq 2 übertragen lassen bzw. abweichen.

Die Angabe des pU liegt innerhalb der Anteilsspannen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Pembrolizumab [18], in der das Zulassungskriterium der PD-L1-Expression über den CPS \geq 1 bestimmt wurde (Adenokarzinom des Magens: 44,9 % bis 76,2 %; Adenokarzinom des GEJ: 49,4 % bis 85,9 %).

Zu den Fragestellungen gemäß G-BA

Wie zuvor beschrieben (siehe Abschnitt II 1.1) nimmt der pU keine Aufteilung der berechneten Zielpopulation nach den vom G-BA benannten Fragestellungen in Abhängigkeit vom CPS (Fragestellung 1: ≥ 1 CPS; Fragestellung 2: < 1 CPS) vor. Zur Übereinstimmung des – gemäß Anwendungsgebiet von Tislelizumab vorausgesetzten – TAP-Scores von ≥ 5 [1] mit einem CPS von ≥ 1 bzw. < 1 äußert der pU sich im Rahmen der Herleitung nicht. Im Abschnitt zur Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation in Modul 3 F weist er jedoch auf eine Studie von Liu et al. [19] hin, in der 52 Tumorproben von Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen des Magens, des GEJ oder mit Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus retrospektiv im Hinblick auf die Vergleichbarkeit der TAP- und CPS-Scoring-Algorithmus zur Bewertung der PD-L1-Expression untersucht wurden. Auf Basis der Studienergebnisse gibt der pU an, dass mit einem TAP-Score von ≥ 5 % annähernd die gleiche Patientenpopulation identifiziert werden kann, wie bei der Verwendung eines CPS von ≥ 1 . Darüber hinaus liegen post hoc Auswertungen zur Studie RATIONALE 305 zum patientenindividuellen TAP und CPS vor, die eine hohe Übereinstimmung zwischen TAP und CPS zeigen (95 %-Übereinstimmung zwischen TAP ≥ 1 % und CPS ≥ 1) [20]. Ausgehend davon ist anzunehmen, dass der überwiegende Teil der Zielpopulation der Fragestellung 1 zuzuordnen ist und demnach einen CPS ≥ 1 aufweist.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Für das zu betrachtende Anwendungsgebiet stehen vergleichbare frühere Verfahren zur Verfügung, auch wenn die PD-L1-Expression über den TAP-Score ≥ 5 % bislang in keinem Verfahren zu berücksichtigen war. Die Einordnung der Patientenzahlen des vorliegenden Verfahrens (bis einschließlich Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit HER2-negativem Tumor) erfolgt im Vergleich

- zu den Berechnungsschritten der Zielpopulation in den Tragenden Gründen des Beschlusses zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2024 [21,22], welche sich wiederum in weiten Teilen auf die Herleitung der Zielpopulation aus dem im Jahr 2021 begonnenen Verfahren und dem zugehörigen Addendum zu Nivolumab stützt [10,23] und
- zur Herleitung der Zielpopulation im Nutzenbewertungsverfahren zu Zolbetuximab [24,25].

Die relevanten Unterschiede zur Herleitung der jeweiligen Zielpopulation in diesen beiden Verfahren und die daraus resultierenden Anzahlen in der Patientengruppe mit fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ zur Erstlinienbehandlung werden im Vergleich zur Herleitung im vorliegenden Verfahren in der folgenden Tabelle 1 dargestellt:

Tabelle 1: Gegenüberstellung relevanter Herleitungsschritte der Zielpopulation in verschiedenen Verfahren

Herleitungsschritt zur Ermittlung der Zielpopulation	Aktuelles Verfahren zu Tislelizumab	Tragende Gründe zu Pembrolizumab ^a [21,22]	Dossier zu Zolbetuximab [24]
1. Patientinnen und Patienten mit Karzinom des Magens und GEJ im Stadium III oder IV bei Diagnose (Anteilswerte)	<i>Stadium III:</i> Frauen: 26 % Männer: 30 % <i>Stadium IV:</i> Frauen: 37 % Männer: 38 %	<i>Stadium III und IV:</i> Frauen: 61 % Männer: 60 %	<i>Stadium III:</i> 14,9 % <i>Stadium IV:</i> 57,1 %
2. zusätzliche Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit Progression im Krankheitsverlauf nach Diagnose in einem früheren Stadium	nein	nein	ja
3. Patientinnen und Patienten mit palliativer Erstlinientherapie bzw. mit inoperablem Tumor bei Diagnose (Anteilswerte)	<i>palliative Erstlinie:</i> <i>Stadium III:</i> Magen: 13 % bis 57,5 % GEJ: 7,7 % bis 59,3 % <i>Stadium IV:</i> Magen: 100 % GEJ: 100 %	<i>palliative Erstlinie:</i> <i>Stadium III:</i> Magen: 13 % bis 57,5 % GEJ: 7,7 % bis 59,3 % <i>Stadium IV:</i> Magen: 13 % bis 57,5 % GEJ: 7,7 % bis 59,3 %	<i>nicht operabel:</i> <i>Stadium III:</i> 69,9 % bis 72,8 % <i>Stadium IV:</i> 100 %
Ergebnis für vergleichbare Patientengruppe: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ zur Erstlinienbehandlung			
Anzahl der Patientinnen und Patienten	4021 bis 6347 ^b	716 bis 3797 ^b	7498 bis 9457
a. Herleitung basierend auf den Angaben des Dossiers zu Nivolumab [9] b. eigene Berechnung GEJ: gastroösophagealer Übergang; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2			

Im vorliegenden Verfahren und in den Tragenden Gründen des Beschlusses zu Pembrolizumab [21,22] erfolgte die Operationalisierung des nicht resezierbaren Karzinoms über die Patientengruppe, die eine palliative Erstlinientherapie erhält. Zur Ermittlung wurden Patientinnen und Patienten im Stadium III und IV bei Diagnose berücksichtigt und anschließend mit Anteilswerten für den Erhalt einer palliativen Erstlinientherapie multipliziert. Dabei wurden im vorliegenden Verfahren Patientinnen und Patienten im Stadium III anteilig (Magen: 13 % bis 57,5 %; GEJ: 7,7 % bis 59,3 %) und im Stadium IV vollumfänglich (100%) zur Zielpopulation gezählt. Abweichend hierzu wurde in den Tragenden Gründen des Beschlusses zu Pembrolizumab [21,22] in den beiden Stadien III und IV der identische Anteil (Magen: 13 % bis 57,5 %; GEJ: 7,7 % bis 59,3 %) für den Erhalt einer palliativen Erstlinientherapie zugrunde gelegt [21]. In dem Verfahren zu Zolbetuximab [24] wurden hingegen alle Patientinnen und

Patienten mit einer Diagnose in den Stadien IIIB, IIIC und IV als inoperabel betrachtet und damit zur Zielpopulation gezählt (Stadium III: 69,9 % bis 72,8 %; Stadium IV: 100 %) und zusätzlich die Progression aus den Stadien I bis IIIA in das Stadium IV berücksichtigt.

Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Zolbetuximab wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation als überschätzt bewertet, was unter anderem auf dem vergleichsweise hohen Anteil für Patientinnen und Patienten im Stadium IV bei Diagnose (57,1 %) und auf der vollumfänglichen Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB oder IIIC bei Diagnose zur Abbildung derjenigen mit lokal fortgeschrittener inoperabler Erkrankung beruht [25]. Die Herleitung aus dem Beschluss zu Pembrolizumab [10,21] wurde hingegen in der Bewertung zu Nivolumab [10,23] als unterschätzt bewertet. Mit Bezug auf das vorliegende Verfahren könnte der Anteil der Patientinnen und Patienten in Stadium III, die für eine palliative Erstlinientherapie infrage kommen, im Hinblick auf die obere Grenze überschätzt sein (siehe Bewertung zu Schritt 5). Auf der anderen Seite liegt eine Unterschätzung vor, da Patientinnen und Patienten mit Progression aus früheren Stadien unberücksichtigt bleiben (siehe Bewertung zu Schritt 3). Vor dem Hintergrund dieser Abweichungen aus den vorherigen Verfahren ist die vorliegende Berechnung der Anzahl mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder GEJ mit einem HER2-negativen Status den bisherigen Berechnungen vorzuziehen.

Insgesamt ist für die vorliegende Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Untergrenze von einer Unterschätzung auszugehen, da Patientinnen und Patienten unberücksichtigt bleiben, die durch einen Progress ein lokal fortgeschrittenes, nicht resezierbares oder metastasiertes Karzinom aufweisen und für die demnach eine Erstlinienbehandlung infrage kommt. Die Obergrenze ist mit Unsicherheit behaftet, da neben der Nichtberücksichtigung der Progression von einer Überschätzung der oberen Grenze des Anteils der Patientinnen und Patienten auszugehen ist, für die im Stadium III eine palliative Erstlinientherapie infrage kommt.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Analog zu seinem obigen Vorgehen zur Bestimmung der geschlechtsspezifischen prognostizierten Inzidenz (siehe dort Schritt 1 in Abschnitt II 1.3.1 und die dazugehörige Bewertung in Abschnitt II 1.3.2) prognostiziert der pU die Anzahl der neu erkrankten

Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom (inklusive GEJ) bis zum Jahr 2029 und wendet auf diese die von ihm vorgelegten Herleitungsschritte mit den identischen Anteilswerten (siehe Flowchart und Beschreibung des Vorgehens in Abschnitt II 1.3.1) an. Für das Jahr 2029 schätzt der pU im Vergleich zu dem Jahr 2024 einen Rückgang der Patientenzahlen und weist für die GKV-Zielpopulation eine Anzahl von 1862 bis 2943 Patientinnen und Patienten aus. Hierbei gibt er an, dass Weiterentwicklungen im Bereich der Diagnostik und bei den kurativen und palliativen Therapiemöglichkeiten zu einer früheren Erstdiagnose und einem verlängerten Gesamtüberleben beitragen können. Insgesamt sei nach Angaben des pU die Berechnung mit Unsicherheit behaftet.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Tislelizumab ^b	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem ^c HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ und einer Tumor-PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von $\geq 5\%$ und	1941–3067	Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist für die Untergrenze unterschätzt und für die Obergrenze mit Unsicherheit behaftet.
	einer Tumor-PD-L1-Expression von ≥ 1 (CPS) ^d zur Erstlinienbehandlung (Fragestellung 1)	–	Es liegen zu Fragestellung 1 und Fragestellung 2 keine Angaben in Modul 3 F vor.
	einer Tumor-PD-L1-Expression von < 1 (CPS) ^d zur Erstlinienbehandlung (Fragestellung 2)	–	
<p>a. Angabe des pU b. wird in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie zur Erstlinientherapie angewendet c. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt. d. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die Therapieentscheidung u.a. in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression der Tumore getroffen. Tislelizumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen für TAP $\geq 5\%$. Die vorliegende Aufteilung der Fragestellung gemäß G-BA richtet sich – entsprechend der Zulassungsmerkmale der zum Zeitpunkt der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Frage kommenden Wirkstoffe – jedoch nach dem CPS. Vom pU ist gemäß G-BA im Dossier für die Nutzenbewertung darzulegen, inwiefern Patientinnen und Patienten, deren Tumore PD-L1 mit einem TAP-Score $\geq 5\%$ exprimieren, der Fragestellung 1 (CPS ≥ 1) beziehungsweise der Fragestellung 2 (CPS < 1) zuzuordnen sind.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GEJ: gastroösophagealer Übergang; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAP: Tumour Area Positivity</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 F, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 F (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien benannt:

- Fragestellung 1: Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ und einer Tumor-PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von $\geq 5\%$ und einer Tumor-PD-L1-Expression von ≥ 1 (CPS) zur Erstlinienbehandlung
 - Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression [CPS] ≥ 5) oder
 - Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression [CPS] ≥ 1)
- Fragestellung 2: Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ und einer Tumor-PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von $\geq 5\%$ und einer Tumor-PD-L1-Expression von < 1 (CPS) zur Erstlinienbehandlung
 - Cisplatin + Capecitabin oder
 - Oxaliplatin + Capecitabin oder
 - Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) oder
 - Cisplatin + 5-Fluorouracil (5-FU, [nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus]) oder
 - Cisplatin + 5-FU + Folinsäure (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus) oder
 - Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin oder
 - Epirubicin + Cisplatin + 5-FU oder
 - Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin oder
 - Docetaxel + Cisplatin + 5-FU oder
 - 5-FU + Oxaliplatin + Epirubicin (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)

Zu den Angaben im Dossier

Tislelizumab wird gemäß Fachinformation in Kombination mit platin- und fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie angewendet [1]. Für die Kosten der platin- und fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie macht der pU Angaben zu 2 verschiedenen Kombinationen: Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin sowie Cisplatin in Kombination mit 5-FU.

Für die fluoropyrimidin- und platinbasierte Chemotherapie im Rahmen einer Therapie mit Nivolumab [26] macht der pU Angaben zu 3 verschiedenen Kombinationen: Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin sowie Oxaliplatin in Kombination mit 5-FU und Folinsäure (FOLFOX-4 und mod. FOLFOX-6).

Der pU liefert Kostenangaben zu sämtlichen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapien – mit Ausnahme von Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (siehe Fragestellung 1). Die Kosten der Kombinationstherapie mit Pembrolizumab berücksichtigt der pU nicht.

Der pU unterteilt die Kosten der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapien nicht gemäß den Fragestellungen des G-BA, sondern weist sie der Gesamtpopulation des Anwendungsgebietes von Tislelizumab zu. In der folgenden Bewertung wird eine eigene Zuordnung dieser Optionen zu der jeweiligen Fragestellung des G-BA vorgenommen.

II 2.1 Behandlungsdauer

Zu bewertende Therapie

Laut Fachinformation wird Tislelizumab bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zur inakzeptablen Toxizität angewendet [1]. Sofern in den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU für Tislelizumab.

Für die Kombinationschemotherapien von Tislelizumab (Oxaliplatin + Capecitabin sowie Cisplatin + 5-FU) legt der pU ebenfalls rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde. Der Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Tislelizumab [1] führt aus, dass in der Zulassungsstudie (BGB-A317-305 bzw. RATIONALE 305) die Behandlungsdauern für Oxaliplatin, Cisplatin und 5-FU auf 6 Zyklen (mit je 21 Tagen) begrenzt sind. Capecitabin wurde in der Zulassungsstudie nach 6 Zyklen als Erhaltungstherapie nach Ermessen des Prüfarztes bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität verabreicht [1]. Den relevanten Fachinformationen für diese Kombinationstherapien [27,28] lässt sich jeweils keine maximale Behandlungsdauer entnehmen. Die weitere Bewertung dieser Wirkstoffe

erfolgt unter der Annahme des pU, dass deren Behandlung rechnerisch über das gesamte Jahr zugrunde gelegt wird.

Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 1

Laut Fachinformation [26] soll die Behandlung mit Nivolumab bis zur Progression der Erkrankung, nicht akzeptabler Toxizität oder bis zu 24 Monate bei Patientinnen und Patienten ohne Progression der Erkrankung fortgesetzt werden. Der pU legt für Nivolumab rechnerisch das gesamte Jahr zugrunde. Dies ist nachvollziehbar.

Für die Kombination von Nivolumab mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie sind Schemata in Abschnitt 5.1. der Fachinformation von Nivolumab genannt [26]. Dort findet sich der vom pU angesetzte Behandlungsmodus für die Kombination mit Capecitabin und Oxaliplatin. Für die vom pU weitere herangezogene Kombination mit 5-FU, Folinsäure und Oxaliplatin findet sich in Abschnitt 5.1 der Fachinformation [26] ein Hinweis auf den lokalen Standard. Der pU setzt einerseits FOLFOX-4 und andererseits mod. FOLFOX-6 an. Deren jeweilige Angaben zum Behandlungsmodus entsprechen den Schemata aus den Tragenden Gründen des früheren Beschlusses zu Nivolumab [29].

Weder der Fachinformation von Nivolumab [26] noch den entsprechenden Fachinformationen der Wirkstoffe der fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationschemotherapie [27,28] lassen sich eine Begrenzung der Behandlungsdauer für die Kombinationschemotherapie entnehmen. Der pU legt rechnerisch das gesamte Jahr für diese Wirkstoffe zugrunde. Dies entspricht ebenfalls den Angaben aus den Tragenden Gründen des früheren Beschlusses zu Nivolumab [29].

Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 2

Sofern in den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU bei allen Kombinationstherapien der Fragestellung 2 mit Ausnahme der Kombination von Cisplatin mit S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil).

Für Cisplatin in Kombination mit S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) entsprechen die Angaben des pU den Fachinformationen von S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) (Abschnitt 4.2) [30,31]. Dort findet sich die vom pU angesetzte maximale Gabe von 6 Zyklen für Cisplatin. Die Angabe von 13 Zyklen pro Jahr (entsprechend 273 Behandlungstagen) für S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) ist auf Basis der Fachinformationen [30,31] ebenfalls nachvollziehbar.

Zu den Angaben des jeweiligen Behandlungsmodus

Für Cisplatin in Kombination mit Capecitabin werden die Angaben des pU zum Behandlungsmodus in Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Capecitabin [27] genannt.

Die Kombination von Oxaliplatin mit Capecitabin wird zwar in der Fachinformation von Capecitabin für die Behandlung des fortgeschrittenen Magenkarzinoms genannt [27]. Dort ist jedoch kein entsprechendes Behandlungsprotokoll zu entnehmen. Der pU verweist zusätzlich auf die Studie Janjigian et al. (2021) [32]. Das dort entnommene Behandlungsprotokoll stimmt mit einem der empfohlenen Protokolle zu Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin aus den Leitlinien des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) zum Magenkarzinom [33] und Karzinomen des Ösophagus bzw. GEJ überein [34].

Der Fachinformation von 5-FU [28] zufolge ist dessen exakte Dosierung im Rahmen einer Polychemotherapie Behandlungsprotokollen zu entnehmen, die sich in der Therapie der jeweiligen Erkrankung als wirksam erwiesen haben. Für Cisplatin in Kombination mit 5-FU sowohl mit als auch ohne Folinsäure stützt der pU seine Angaben sowohl auf die Angaben in den Tragenden Gründen des Beschlusses aus dem Jahr 2022 zu Nivolumab mit einem ähnlichen Anwendungsgebiet [29] als auch auf die Studie Kang et al. (2009) [35]. Die Studie wird in der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und GEJ zitiert [36]. Für Folinsäure lassen sich der Studie Kang et al. [35] keine Angaben zum Behandlungsmodus entnehmen. Sämtliche Angaben zu den Wirkstoffen (Cisplatin + 5-FU bzw. Cisplatin + 5-FU + Folinsäure) entsprechen dem Schema aus Kang et al. [35] bzw. dem Schema aus den Tragenden Gründen des Beschlusses zu Nivolumab [29].

Für den Behandlungsmodus der Kombinationstherapien mit dem Wirkstoff Epirubicin legt der pU – mit Ausnahme für Epirubicin + Cisplatin + 5-FU – Angaben von Cunningham et al. (2008) [37] aus der Phase-3-Studie REAL-2 zugrunde. Die Studie wird in der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und GEJ u. a. im Abschnitt zur tumorgerichteten palliativen Therapie der HER2-negativen Adenokarzinome zitiert [36]. Die vom pU zugrunde gelegten Behandlungsschemata entsprechen den Angaben dieser Studie. Für den Behandlungsmodus der Kombinationstherapie Epirubicin + Cisplatin + 5-FU legt der pU die Angaben von Roth et al. (2007) [38] zugrunde. Diese Studie wird ebenfalls in der S3-Leitlinie im oben erwähnten Abschnitt zitiert [36]. Deren Angaben zum Behandlungsmodus von Epirubicin + Cisplatin + 5-FU entsprechen zudem denjenigen aus der Studie von Cunningham et al. [37].

Für Docetaxel in Kombination mit Cisplatin und 5-FU entsprechen die Angaben des pU der Fachinformation von Docetaxel (Abschnitt 4.2) [39].

II 2.2 Verbrauch

Bis auf Tislelizumab und Nivolumab richtet sich der Verbrauch der jeweiligen Wirkstoffe nach der Körperoberfläche. Für seine Berechnungen legt der pU die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [40] zugrunde. Dies ist nachvollziehbar.

Zu bewertende Therapie

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Tislelizumab und den dafür vom pU dargestellten Kombinationspartnern entsprechen der Fachinformation von Tislelizumab bzw. dem dortigen Abschnitt 5.1 [1].

Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 1

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Nivolumab und den dafür vom pU dargestellten Kombinationspartnern entsprechen der Fachinformation von Nivolumab einschließlich dem dortigen Abschnitt 5.1 [26] bzw. den Angaben aus den Tragenden Gründen des früheren Beschlusses zu Nivolumab [29].

Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 2

Die Angaben des pU zum Verbrauch je Behandlungszyklus zu den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den im vorigen Abschnitt genannten Quellen zum Behandlungsmodus [27,29,32,35,37-39] — mit folgender Ausnahme: Für S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) weist der pU einen zu hohen Verbrauch pro Jahr für die Kapseln mit 20 mg Tegafur und einen zu niedrigen Verbrauch pro Jahr für die Kapseln mit 15 mg Tegafur auf [41] (bei einer Standarddosis in der Kombination mit Cisplatin laut Fachinformation [30,31]: 25 mg/m² 2-mal täglich bezogen auf Tegafur).

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Tislelizumab, Cisplatin, Oxaliplatin, S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil), Epirubicin, Docetaxel und Nivolumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2024 wieder. Eine Ausnahme bildet Cisplatin mit der Wirkstärke 10 mg in den Kombinationstherapien Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin sowie Epirubicin + Cisplatin + 5-FU: Bei der Hochrechnung der Jahrestherapiekosten setzt der pU dafür nicht den ausgewiesenen Herstellerrabatt gemäß Lauer-Taxe an, siehe die Berechnung des pU in [41].

Für die Kosten von Capecitabin, 5-FU und Folinsäure zieht der pU den jeweiligen Festbetrag heran und berücksichtigt den Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags. Dies ist korrekt mit folgender Ausnahme: 5-FU mit einer Wirkstärke von 2500 mg ist ausschließlich von einem Hersteller verfügbar und hätte somit einen Solitärstatus. Daher würde kein Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags anfallen.

Für Cisplatin (in den Kombinationen mit Tislelizumab + 5-FU, mit Capecitabin, mit 5-FU, mit 5-FU + Folinsäure, mit S-1 [Tegafur/Gimeracil/Oteracil] sowie mit Docetaxel und 5-FU) zieht der pU zur Erreichung der Zieldosis Durchstechflaschen verschiedener Hersteller heran. Bei Verwendung von Durchstechflaschen desselben Herstellers ergeben sich höhere Kosten.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Kombinationstherapien, die Cisplatin umfassen, setzt der pU Kosten für die Hydratation und forcierte Diurese an, die aufgrund der Anwendung von Cisplatin erforderlich sind [42]. Dies ist größtenteils nachvollziehbar. Dabei ist für die Kombinationen mit Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin sowie Epirubicin + Cisplatin + 5-FU darauf hinzuweisen, dass gemäß der Fachinformation [42] die Anwendung mit Mannitol erfolgen kann, wenn die Harnausscheidung nach der Hydrierung bei weniger als 100 ml bis 200 ml pro Stunde liegt. Die Anwendung mit Mannitol ist erforderlich, wenn die Cisplatindosis bei über 60 mg/m² KOF liegt [42].

Für sämtliche Kombinationstherapien könnten Kosten für die Verabreichung der Infusionen und gemäß den Fachinformationen weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, beispielsweise die regelmäßige Bestimmung verschiedener Parameter bzw. Organfunktionen [1,26,30,31,42-44].

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe (100 € je applikationsfertiger Einheit) sind zum aktuellen Sachstand für alle Wirkstoffe, die parenteral verabreicht werden, plausibel [45].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten für die unterschiedlichen Kombinationstherapien mit Tislelizumab sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6. Diese beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten gemäß Hilfstaxe sowie zum Teil Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Hinsichtlich der vom pU angegebenen Kosten ergeben sich ausgehend von einer Behandlung über das gesamte Jahr (außer bei Cisplatin in Kombination mit S1 [Tegafur/Gimeracil/Oteracil]) sowie unter Annahme der vom pU veranschlagten Behandlungsschemata folgende Bewertungen:

- Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sämtlicher Kombinationstherapien sind – mit Ausnahme von Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) – plausibel oder in der Größenordnung plausibel. Die Angaben von Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) sind insgesamt aufgrund eines zu hohen Verbrauchs von Kapseln mit 20 mg Tegafur überschätzt.
- Es können für sämtliche Kombinationstherapien (weitere) zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden.
- Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind zum aktuellen Sachstand plausibel [45].

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Tislelizumab + Oxaliplatin + Capecitabin	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ	85 520,80	0	3480,00	89 000,80	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Tislelizumab + Cisplatin + 5-FU	und einer Tumor-PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % zur Erstlinienbehandlung	79 153,52	269,18–324,34	12 180,00	91 602,70–91 657,85	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Nivolumab + Oxaliplatin + Capecitabin	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ und einer Tumor-PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von $\geq 5\%$ und einer Tumor-PD-L1-Expression von ≥ 1 (CPS) zur Erstlinienbehandlung ^b (Fragestellung 1)	86 593,86	0	3480,00	90 073,86	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Nivolumab + Oxaliplatin + 5-FU + Folinsäure (FOLFOX-4)		95 471,35	0	20 880,00	116 351,35	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Nivolumab + Oxaliplatin + 5-FU + Folinsäure (mod. FOLFOX-6)		94 396,39 ^b	0	13 050,00	107 446,39	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie		k. A.				

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Cisplatin + Capecitabin	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs und einer Tumor-PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von $\geq 5\%$ und einer Tumor-PD-L1-Expression von < 1 (CPS) zur Erstlinienbehandlung ^c (Fragestellung 2)	4310,01	269,18–324,34	1740,00	6319,18–6374,34	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Oxaliplatin + Capecitabin		10 386,56	0	1740,00	12 126,56	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)		8350,62	134,57–166,28	600,00	9085,19–9116,90	Die Arzneimittelkosten sind insgesamt aufgrund eines zu hohen Verbrauchs von Kapseln mit 20 mg Tegafur überschätzt. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Cisplatin + 5-FU		4019,27	269,18–324,34	10 440,00	14 728,45–14 783,61	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel.
Cisplatin + 5-FU + Folinsäure		8819,59	269,18–324,34	12 180,00	21 268,76–21 323,92	Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs und einer Tumor-PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von $\geq 5\%$ und einer Tumor-PD-L1-Expression von < 1 (CPS) zur Erstlinientherapie ^c (Fragestellung 2)	8729,49	269,18–324,34	3480,00	12 478,67–12 533,83	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Epirubicin + Cisplatin + 5-FU		11 099,56	269,18–324,34	39 980,00	51 348,74–51 403,90	Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin		15 246,14	0	3480,00	18 726,14	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Docetaxel + Cisplatin + 5-FU		12 277,49	269,18–324,34	12 180,00	24 726,67–24 781,82	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
5-FU + Oxaliplatin + Epirubicin		17 616,21	0	39 980,00	57 596,21	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
<p>a. Angaben des pU b. Kombinationen mit Nivolumab: nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS) ≥ 5; Kombination mit Pembrolizumab: nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS) ≥ 1 c. Kombinationen Cisplatin + 5-FU (\pm Folsäure) sowie 5-FU + Oxaliplatin + Epirubicin: nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GEJ: gastroösophagealer Übergang; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAP: Tumour Area Positivity</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass aufgrund von Patientenpräferenzen, Präferenzen der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes, Kontraindikationen und Therapieabbrüchen gegebenenfalls nicht alle für eine Therapie mit Tislelizumab infrage kommenden Patientinnen und Patienten auch tatsächlich mit Tislelizumab behandelt werden.

Zudem gibt er an, dass eine Behandlung mit Tislelizumab sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich stattfindet.

Eine Quantifizierung des Versorgungsanteils nimmt der pU nicht vor.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. BeiGene. Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 11.2024 [Zugriff: 03.01.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz zu C16: Fallzahlen für die Jahre 2016-2021 in Deutschland nach Geschlecht; letzte Aktualisierung: 05.09.2024 [online]. 2024 [Zugriff: 16.01.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
3. American Cancer Society. About Stomach Cancer [online]. 2021. URL: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8838.00.pdf>.
4. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2022; 33(10): 1005-1020. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.004>.
5. BeiGene Germany. Herleitung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Tislelizumab – GC 1L. 2024.
6. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg) [online]. 2023. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html.
7. Zentrum für Krebsregisterdaten. Magenkrebs (Magenkarzinom): ICD-10 C16 [online]. 2023 [Zugriff: 21.10.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs_node.html.
8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia Leitlinien. Magenkarzinom (Stand: März 2024) [online]. 2024. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>.
9. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (OPDIVO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 04.03.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/760/#dossier>.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-146_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
11. Hummel R. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020. Versorgungssituation beim Magen- und Ösophaguskarzinom. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren; 2020.
12. Van Cutsem E, Bang Y-J, Feng-yi F et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer* 2015; 18(3): 476-484. <https://doi.org/10.1007/s10120-014-0402-y>.
13. Dijksterhuis WPM, Verhoeven RHA, Meijer SL et al. Increased assessment of HER2 in metastatic gastroesophageal cancer patients: a nationwide population-based cohort study. *Gastric Cancer* 2020; 23(4): 579-590. <https://doi.org/10.1007/s10120-020-01039-7>.
14. BeiGene. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Clinical Study Comparing the Efficacy and Safety of Tislelizumab (BGB-A317) plus Platinum and Fluoropyrimidine Versus Placebo plus Platinum and Fluoropyrimidine as First Line Treatment in Patients with Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma; study BGB-A317-305; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.
15. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswert September 2024. Stand: 02. Oktober 2024. 2024.
16. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2024 [online]. 2024 [Zugriff: 21.10.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit#1346466>.
17. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage ICD-10 C16 [online]. 2024 [Zugriff: 21.10.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
18. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 10.04.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1046/#dossier>.
19. Liu C, Fang F, Kong Y et al. Tumor Area Positivity (TAP) score of programmed death-ligand 1 (PD-L1): a novel visual estimation method for combined tumor cell and immune cell scoring. *Diagn Pathol* 2023; 18(1): 48. <https://doi.org/10.1186/s13000-023-01318-8>.

20. Moehler M, Oh DY, Kato K et al. Tislelizumab (TIS) plus chemotherapy (CT) vs placebo (PBO) plus CT in HER2-negative advanced or metastatic gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma (GC/GEJC): PD-L1 biomarker analysis from RATIONALE-305. *Ann Oncol* 2024; 35(Suppl 1): S160-S161. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.05.312>.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); Pembrolizumab (Änderung Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression ≥ 10 (CPS), Erstlinie, Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie); Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression ≥ 1 , HER2-, Erstlinie, Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie) [online]. 2024 [Zugriff: 04.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10583/2024-06-20-AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-1024_TrG.pdf.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); Pembrolizumab (Änderung Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression ≥ 10 (CPS), Erstlinie, Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie); Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression ≥ 1 , HER2-, Erstlinie, Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie) [online]. 2024 [Zugriff: 13.01.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6671/2024-06-20-AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-1024_BAnz.pdf.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus) – 2. Addendum zum Auftrag A21-146 [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g22-13_nivolumab_addendum-zum-auftrag-a21-146_v1-0.pdf.
24. Astellas Pharma. Zolbetuximab (VYLOY); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 03.02.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1145/#dossier>.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Zolbetuximab (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 05.02.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/G24-32>.

26. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Juni 2024 [online]. 2024 [Zugriff: 22.12.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022541/OPDIVO%2010%20mg%2Fml%20Konzentrat%20zur%20Herstellung%20einer%20Infusionsloesung>.
27. Hexal. Fachinformation Capecitabin HEXAL Filmtabletten, Stand: Februar 2021. 2021.
28. Bendalis. Fachinformation Benda-5 FU 50 mg/ml Injektionslösung, Stand: November 2021. 2021.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus, CPS \geq 5, HER2-negativ, Erstlinie, Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie) vom 19. Mai 2022. 2022.
30. Nordic Group. Fachinformation Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg Hartkapseln, Stand: Januar 2024. 2024.
31. Nordic Group. Fachinformation Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg Hartkapseln, Stand: Januar 2024 [online]. 2024 [Zugriff: 22.12.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013730/Teyuno%2015%20mg%2F4,35%20mg%2F11,8%20mg%20Hartkapseln>.
32. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2021; 398(10294): 27-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00797-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00797-2).
33. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Gastric Cancer (Stand: August 2024) [online]. 2024 [Zugriff: 18.12.2023]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.
34. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers; Version 5.2024 [online]. 2024 [Zugriff: 24.01.2025]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1433>.
35. Kang YK, Kang WK, Shin DB et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. Ann Oncol 2009; 20(4): 666-673. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn717>.

36. Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebshilfe, AWMF. S3-Leitlinie Magenkarzinom, Langversion 2.0 - 2019, AWMF-Registernummer: 032-009OL [online]. 2019. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/>.
37. Cunningham D, Starling N, Rao S et al. Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer. N Engl J Med 2008; 358(1): 36-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa073149>.
38. Roth AD, Fazio N, Stupp R et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. J Clin Oncol 2007; 25(22): 3217-3223. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.0135>.
39. Zentiva Pharma. Fachinformation Docetaxel Zentiva 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Oktober 2023. 2023.
40. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Gesundheitszustand und relevantes Verhalten: Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 21.10.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-insgesamt.html>.
41. BeiGene Germany. Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV im Anwendungsgebiet von Tislelizumab. 2024.
42. Accord Healthcare. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: April 2023. 2023.
43. Hikma Farmacêutica. Fachinformation Epirubicin Hikma 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Mai 2023. 2023.
44. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate. Fachinformation medoxa 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Januar 2023. 2023.
45. GKV-Spitzenverband, Deutschen Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2024 [Zugriff: 10.01.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2024-10-15_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zum_Vertrag_Hilfstaxe_idF_34.EV.pdf.