

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tislelizumab (Tevimbra[®])

BeiGene Germany GmbH

Modul 1 A

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 20.12.2024

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 4 |
| 1 Modul 1 – allgemeine Informationen | 7 |
| 1.1 Administrative Informationen..... | 7 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 8 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels..... | 9 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie | 12 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen | 15 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 33 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 36 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 38 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen | 7 |
| Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels | 7 |
| Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 8 |
| Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 9 |
| Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 10 |
| Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 12 |
| Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Tislelizumab – Gesamtpopulation der Studie RATIONALE 302 | 16 |
| Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 29 |
| Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 35 |
| Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 35 |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 36 |
| Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) | 37 |
| Tabelle 1-13: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für Tevimbra® | 38 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ALK | Anaplastische Lymphomkinase |
| Alpha-ID | Alpha-Identifikator |
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| ASK | Arzneistoffkatalog |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. |
| bzw. | Beziehungsweise |
| CMH | Cochran-Mantel-Haenszel |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| CYP | Cytochrom P450-Enzym |
| DGHO | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. |
| dl | Deziliter |
| ECOG-PS | Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status |
| EGFR | Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor) |
| EMA | Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency) |
| EORTC QLQ-C30 | European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 |
| EORTC QLQ-OES18 | European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Oesophageal Cancer Module |
| EQ-5D VAS | European Quality of Life 5-Dimensions Visual Analogue Scale |
| ESCC | Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Esophageal Squamous Cell Carcinoma), amerikanisch-englische Variante |
| ESMO | Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology) |
| Fc | Kristallisierbares Fragment (Fragment, Crystallizable) |
| G | Magen (Gastric) |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GEJ | Gastroösophagealer Übergang (Gastroesophageal Junction) |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GmbH | Gesellschaft mit beschränkter Haftung |
| HER2 | Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2 |
| HR | Hazard Ratio |
| HRT | Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy) |
| ICC | Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (Investigator-Chosen Chemotherapy) |
| ICD-10-GM | Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Classification of Disease 10th edition) |
| IVD | In-vitro-Diagnostikum |
| kg | Kilogramm |
| KI | Konfidenzintervall |
| KOF | Körperoberfläche |
| l | Liter |
| m ² | Quadratmeter |
| mg | Milligramm |
| MID | Kleinster relevanter Unterschied (Minimal Important Difference) |
| mmol | Millimol |
| MMRM | Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed-Effects Model for Repeated Measures) |
| MWD | Mittelwertdifferenz |
| n | Anzahl der Patienten mit einem Ereignis pro Studienarm |
| N | Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network |
| NCI | National Cancer Institute |
| NE | Nicht berechenbar (Not Estimable) |
| NR | Nicht erreicht (Not Reached) |
| NSCLC | Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer) |
| ORR | Objektive Ansprechrage (Objective Response Rate) |
| OS | Gesamtüberleben (Overall Survival) |
| OSCC | Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Oesophageal Squamous Cell Carcinoma), britisch-englische Variante |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| PD-1 | Programmed Cell Death Protein 1 |
| PD-L1 | Programmed Cell Death Ligand 1 |
| PFS | Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival) |
| PT | Preferred Terms nach MedDRA |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| RR | Relatives Risiko |
| S3 | Leitlinien-Entwicklungsstufe S3 der AWMF: Die Leitlinie hat alle Elemente einer systematischen Entwicklung durchlaufen |
| SCAR | Schwere kutane Nebenwirkung (Severe Cutaneous Adverse Reaction) |
| SJS | Stevens-Johnson-Syndrom |
| SOC | System Organ Class nach MedDRA |
| SUE | Schwerwiegendes UE |
| TAP | Tumor Area Positivity |
| TEN | Toxische epidermale Nekrolyse |
| UE | Unerwünschte Ereignisse |
| ULN | Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal) |
| vs. | Versus |
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

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

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---|---|
| Wirkstoff: | Tislelizumab |
| Handelsname: | Tevimbra® |
| ATC-Code: | L01FF09 |
| Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer | 45188 |
| Pharmazentralnummer (PZN) | 19158287 |
| ICD-10-GM-Code | C15 |
| Alpha-ID | I133618; I30822; I29934; I105557; I134533; I133621; I29935; I134535; I133622; I134243; I19684; I19682; I113992; I19683; I19681; I133617 |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | |

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier^a |
|---|--------------------------------------|---|
| Tevimbra [®] als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus (Oesophageal Squamous Cell Carcinoma, OSCC) nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten. | 15.09.2023 | A |
| Die Abkürzungen ESCC (Esophageal Squamous Cell Carcinoma) und OSCC (Oesophageal Squamous Cell Carcinoma) werden synonym für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus verwendet. a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | |

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^{b, c} |
|--|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie ^d | <ul style="list-style-type: none"> • <u>Docetaxel</u> • Nivolumab (nur für Patientinnen und Patienten nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie) • <u>Paclitaxel</u> |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>c: Aus den in Modul 3A, Abschnitt 3.1.2 genannten Gründen ist die BeiGene Germany GmbH der Ansicht, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl der nachfolgend genannten Wirkstoffe die zVT ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Docetaxel</u> • Nivolumab (nur für Patientinnen und Patienten nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie) • <u>Paclitaxel</u> • <u>Irinotecan</u> <p>Die durch Unterstreichung markierten Wirkstoffe stellen dabei die ausgewählten Vergleichstherapien dar.</p> <p>d: Die Zielpopulation von Tislelizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst nur Patienten, für die eine systemische antineoplastische Therapie eine geeignete Therapieoption darstellt (Teilpopulation A). Patienten, für die keine weitere Chemotherapie mehr infrage kommt und die an Stelle dessen ausschließlich supportive Maßnahmen bekommen können (Teilpopulation B), fallen aus Sicht der BeiGene Germany GmbH nicht in das Anwendungsgebiet von Tislelizumab.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | |

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) basiert auf dem Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 22.02.2023 und dessen Niederschrift (Vorgangsnummer: 2022-B-333). Die darin festgelegte zVT für Patienten im Anwendungsgebiet, für die eine systemische antineoplastische Therapie eine geeignete Therapieoption ist, ist in Tabelle 1-6 dargestellt.

Grundlegend folgt die BeiGene Germany GmbH (im Folgenden BeiGene) der vom G-BA benannten zVT-Auswahl und wählt Docetaxel und Paclitaxel als zVT-Optionen. Darüber hinaus sieht BeiGene für den Wirkstoff Irinotecan ebenfalls einen relevanten Stellenwert im deutschen Versorgungsalltag.

Da für Nivolumab eine Einschränkung auf Patienten mit vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationstherapie vorgenommen wird, die im Anwendungsgebiet von Tislelizumab nicht besteht, müssen weitere Optionen als zVT in Betracht gezogen werden. In Deutschland stellt eine zytostatische Behandlung den Standard für diese Patienten mit gutem Allgemeinzustand dar. Für diese kommen je nach Therapiesituation die palliativen Off-Label-Chemotherapien Docetaxel, Paclitaxel und Irinotecan in Betracht.

Sowohl die S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) als auch die Onkopedia-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) verweisen für die Zweitlinientherapie auf die Anwendung von Taxanen, Platinderivaten, Irinotecan und Mitomycin C. Internationale Leitlinien wie die Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology, ESMO) und das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) benennen die Durchführung einer Chemotherapie mit Taxanen oder Irinotecan als gleichwertige Optionen für die Zweitlinientherapie für Patienten mit gutem Gesundheitszustand.

Auch Expertenpublikationen zu aktuellen Therapiestrategien wie ein ESMO-Review aus dem Jahr 2023 empfehlen in den Zweit- und Folgetherapielinien eine Behandlung mit Taxanen (Paclitaxel oder Docetaxel) oder Irinotecan.

Darüber hinaus zeigt ein systematischer Review über aktuelle Phase-III-Studien zu Immuncheckpoint-Inhibitoren ebenfalls, dass bei Patienten in der palliativen Zweitlinienbehandlung nach wie vor häufig Irinotecan, Paclitaxel und Docetaxel in klinischen Studien eingesetzt werden. Diese Studien werden unter anderem an europäischen Studienzentren und auch an Studienzentren in Deutschland durchgeführt.

Dies verdeutlicht, dass Irinotecan neben den Taxanen in der aktuellen medizinischen Versorgung in Europa und in Deutschland weiterhin einen relevanten Stellenwert einnimmt und somit dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Darüber hinaus bestimmte der G-BA für Patienten im Anwendungsgebiet, für die eine weitere Chemotherapie keine geeignete Therapieoption ist, Best-Supportive-Care als zVT. Jedoch fallen Patienten, für die keine weitere Chemotherapie mehr infrage kommt und an Stelle dessen ausschließlich supportive Maßnahmen bekommen können, aus Sicht von BeiGene nicht in das Anwendungsgebiet von Tislelizumab. Auch die Behandlungsempfehlungen gemäß S3-Leitlinie sind in der Zweitlinie klar auf eine systemische antineoplastische Therapie ausgerichtet. Patienten, die bereits in der Zweitlinie ausschließlich supportive Maßnahmen bekommen können, sind daher nicht als Teil der Zielpopulation von Tislelizumab anzusehen und werden im vorliegenden Dossier daher nicht zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens berücksichtigt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Der medizinische Nutzen von Tislelizumab hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens für die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) festgestellt und bestätigt.

Im vorliegenden Dossier erfolgt die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Tislelizumab im Vergleich zu einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (Investigator-Chosen Chemotherapy, ICC) bestehend aus Docetaxel oder Paclitaxel oder Irinotecan auf Grundlage der Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten, multizentrischen, Open-Label Phase-III-Studie RATIONALE 302.

In Tabelle 1-7 werden die Ergebnisse sowie die Aussagesicherheit und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Tislelizumab hinsichtlich der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit zusammengefasst.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Tislelizumab – Gesamtpopulation der Studie RATIONALE 302

| Nutzen- dimension / Endpunkt | Tislelizumab | | ICC | | Tislelizumab vs. ICC | Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatz- nutzens |
|--|--|--|---------------------------------------|--|---|--|
| | n ^a /N ^b (%) | Median in Monaten [95 %-KI] ^c | n ^a /N ^b (%) | Median in Monaten [95 %-KI] ^c | Effektschätzer [95 %-KI] ^{d,e,f,g} p-Wert | |
| Mortalität (ITT-Analyseset) | | | | | | |
| OS | 233/256 (91,0) | 8,6 [7,5; 10,4] | 233/256 (91,0) | 6,3 [5,3; 7,0] | HR: 0,714 [0,593; 0,859] 0,0003 | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| Morbidität (ITT-Analyseset) | | | | | | |
| PFS | 229/256 (89,5) | 1,6 [1,4; 2,7] | 181/256 (70,7) | 2,1 [1,5; 2,7] | HR: 0,824 [0,674; 1,008] 0,0569 | Zusatznutzen nicht belegt |
| ORR | 52/256 (20,3) | - | 25/256 (9,8) | - | RR: 2,088 [1,341; 3,251] 0,0008 | Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen |
| EQ-5D VAS | <i>Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 15 Punkte)</i> | | | | | Zusatznutzen nicht belegt |
| | Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede | | | | | |
| | <i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i> | | | | | |
| | 228/256 | - | 208/256 | - | MWD: 2,63 [0,29; 4,97] 0,0278 Hedges' g: 0,26 [0,03; 0,49] | |
| EORTC QLQ-C30 (Symptom- skalen) | <i>Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i> | | | | | Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| | <i>Diarrhö</i> | | | | | |
| | 14/256 (5,5) | NR [NE; NE] | 23/256 (9,0) | NR [NE; NE] | HR: 0,397 [0,202; 0,782] 0,0055 | |
| | <i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i> | | | | | |
| | <i>Fatigue</i> | | | | | |
| | 229/256 | - | 209/256 | - | MWD: -3,74 [-6,88; -0,60] 0,0199 Hedges' g: -0,27 [-0,50; -0,04] | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Nutzen- dimension / Endpunkt | Tislelizumab | | ICC | | Tislelizumab vs. ICC | Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatz- nutzens |
|--|---|--|---------------------------------------|---|---|--|
| | n ^a /N ^b (%) | Median in Monaten [95 %-KI] ^c | n ^a /N ^b (%) | Median in Monaten [95 %-KI] ^c | Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert | |
| EORTC QLQ-C30 (Symptom- skalen) | <i>Schmerzen</i> | | | | | |
| | 229/256 | - | 209/256 | - | MWD: -4,17 [-7,59; -0,74] 0,0172 Hedges' g: -0,28 [-0,52; -0,05] | |
| | <i>Appetitverlust</i> | | | | | |
| | 228/256 | - | 208/256 | - | MWD: -5,79 [-9,98; -1,61] 0,0068 Hedges' g: -0,32 [-0,55; -0,09] | |
| | <i>Diarrhö</i> | | | | | |
| 229/256 | - | 208/256 | - | MWD: -5,18 [-7,78; -2,58] 0,0001 Hedges' g: -0,49 [-0,74; -0,24] | | |
| EORTC QLQ-OES18 | <i>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i> | | | | | |
| | <i>Reflux</i> | | | | | |
| | 32/256 (12,5) | NR [NE; NE] | 45/256 (17,6) | NR [NE; NE] | HR: 0,517 [0,325; 0,823] 0,0044 | |
| | <i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i> | | | | | |
| | <i>Geschmacksstörungen</i> | | | | | |
| 226/256 | - | 206/256 | - | MWD: -4,59 [-8,24; -0,93] 0,0140 Hedges' g: -0,29 [-0,52; -0,06] | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Nutzen- dimension / Endpunkt | Tislelizumab | | ICC | | Tislelizumab vs. ICC | Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatz- nutzens | |
|--|---|--|---------------------------------------|---|---|--|---|
| | n ^a /N ^b (%) | Median in Monaten [95 %-KI] ^c | n ^a /N ^b (%) | Median in Monaten [95 %-KI] ^c | Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert | | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität (ITT-Analyseset) | | | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 (Allgemeiner Gesundheits- zustand und Funktions- skalen) | <i>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i> | | | | | | Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen |
| | <i>Physische Funktion</i> | | | | | | |
| | 47/256 (18,4) | NR [NE; NE] | 52/256 (20,3) | 10,0 [4,5; NE] | HR: 0,669 [0,448; 0,998] 0,0460 | | |
| | <i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i> | | | | | | |
| | <i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i> | | | | | | |
| | 229/256 | - | 208/256 | - | MWD: 2,78 [0,29; 5,28] 0,0289 Hedges' g: 0,25 [0,03; 0,48] | | |
| <i>Physische Funktion</i> | | | | | | | |
| 229/256 | - | 209/256 | - | MWD: 2,91 [0,41; 5,41] 0,0225 Hedges' g: 0,26 [0,04; 0,49] | | | |
| Sicherheit (Safety-Analyseset) | | | | | | | |
| <i>Gesamtraten</i> | | | | | | | |
| UE unabhängig vom Schweregrad | 244/255 (95,7) | 0,3 [0,3; 0,5] | 236/240 (98,3) | 0,1 [0,1; 0,1] | HR: 0,437 [0,359; 0,532] < 0,0001 | Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen | |
| Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3) | 122/255 (47,8) | 6,2 [3,6; 10,1] | 163/240 (67,9) | 0,9 [0,5; 1,0] | HR: 0,360 [0,280; 0,463] < 0,0001 | Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen | |
| SUE | 108/255 (42,4) | 9,0 [6,3; 14,0] | 106/240 (44,2) | 4,2 [2,8; 8,6] | HR: 0,616 [0,464; 0,818] 0,0007 | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen | |
| Therapie- abbruch aufgrund von UE | 49/255 (19,2) | NR [14,0; NE] | 64/240 (26,7) | 7,9 [6,1; NE] | HR: 0,432 [0,290; 0,642] < 0,0001 | Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Nutzen- dimension / Endpunkt | Tislelizumab | | ICC | | Tislelizumab vs. ICC | Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatz- nutzens |
|--|---|--|---------------------------------------|---|---|--|
| | n ^a /N ^b (%) | Median in Monaten [95 %-KI] ^c | n ^a /N ^b (%) | Median in Monaten [95 %-KI] ^c | Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert | |
| <i>SOC und PT</i> | | | | | | |
| UE unabhängig vom Schweregrad | <i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> | | | | | |
| | 95/255 (37,3) | 12,4 [8,9; 23,6] | 140/240 (58,3) | 1,0 [0,9; 2,0] | HR: 0,386 [0,293; 0,509] < 0,0001 | |
| | <i>PT Anämie</i> | | | | | |
| | 80/255 (31,4) | 19,4 [11,0; NE] | 109/240 (45,4) | 3,7 [2,0; NE] | HR: 0,444 [0,327; 0,603] < 0,0001 | |
| | <i>PT Febrile Neutropenie</i> | | | | | |
| | 0/255 (0,0) | NR [NE; NE] | 12/240 (5,0) | NR [NE; NE] | RR: 0,038 [0,002; 0,633] 0,0227 | |
| | <i>PT Leukopenie</i> | | | | | |
| | 9/255 (3,5) | NR [NE; NE] | 30/240 (12,5) | NR [NE; NE] | HR: 0,194 [0,087; 0,430] < 0,0001 | |
| | <i>PT Neutropenie</i> | | | | | |
| | 2/255 (0,8) | NR [NE; NE] | 31/240 (12,9) | NR [NE; NE] | HR: 0,055 [0,013; 0,231] < 0,0001 | |
| | <i>SOC Endokrine Erkrankungen</i> | | | | | |
| | 43/255 (16,9) | 18,6 [16,1; NE] | 2/240 (0,8) | NR [NE; NE] | HR: 12,768 [3,062; 53,236] < 0,0001 | |
| | <i>PT Hypothyreose</i> | | | | | |
| | 31/255 (12,2) | NR [18,6; NE] | 1/240 (0,4) | NR [NE; NE] | HR: 17,068 [2,305; 126,377] 0,0002 | |
| | <i>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> | | | | | |
| 152/255 (59,6) | 2,9 [1,5; 4,1] | 172/240 (71,7) | 0,3 [0,3; 0,7] | HR: 0,445 [0,352; 0,561] < 0,0001 | | |

Anhaltspunkt
für einen
beträchtlichen
Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Nutzen- dimension / Endpunkt | Tislelizumab | | ICC | | Tislelizumab vs. ICC | Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatz- nutzens | |
|--|---|--|---------------------------------------|---|---|--|--|
| | n ^a /N ^b (%) | Median in Monaten [95 %-KI] ^c | n ^a /N ^b (%) | Median in Monaten [95 %-KI] ^c | Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert | | |
| UE unabhängig vom Schweregrad | <i>PT Schmerzen Oberbauch</i> | | | | | | |
| | 9/255 (3,5) | NR [NE; NE] | 16/240 (6,7) | NR [NE; NE] | HR: 0,420 [0,183; 0,968] 0,0355 | Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen | |
| | <i>PT Diarrhö</i> | | | | | | |
| | 32/255 (12,5) | NR [NE; NE] | 76/240 (31,7) | NR [NE; NE] | HR: 0,285 [0,186; 0,437] < 0,0001 | | |
| | <i>PT Übelkeit</i> | | | | | | |
| | 37/255 (14,5) | NR [NE; NE] | 72/240 (30,0) | NR [NE; NE] | HR: 0,345 [0,229; 0,521] < 0,0001 | | |
| | <i>PT Erbrechen</i> | | | | | | |
| | 27/255 (10,6) | NR [NE; NE] | 48/240 (20,0) | NR [NE; NE] | HR: 0,392 [0,241; 0,638] < 0,0001 | | |
| | <i>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> | | | | | | |
| | 119/255 (46,7) | 7,0 [3,5; 9,9] | 149/240 (62,1) | 1,0 [0,8; 1,7] | HR: 0,479 [0,370; 0,619] < 0,0001 | | |
| | <i>PT Asthenie</i> | | | | | | |
| | 29/255 (11,4) | 37,2 [37,2; NE] | 37/240 (15,4) | NR [9,0; NE] | HR: 0,548 [0,329; 0,910] 0,0183 | | |
| | <i>PT Unwohlsein</i> | | | | | | |
| | 16/255 (6,3) | NR [NE; NE] | 36/240 (15,0) | NR [NE; NE] | HR: 0,308 [0,166; 0,569] < 0,0001 | | |
| <i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> | | | | | | | |
| 80/255 (31,4) | 13,7 [9,5; 27,0] | 77/240 (32,1) | 8,0 [4,9; NE] | HR: 0,699 [0,504; 0,970] 0,0313 | | | |
| <i>SOC Untersuchungen</i> | | | | | | | |
| 133/255 (52,2) | 3,1 [2,2; 6,6] | 166/240 (69,2) | 0,5 [0,5; 0,7] | HR: 0,419 [0,329; 0,533] < 0,0001 | | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Nutzen- dimension / Endpunkt | Tislelizumab | | ICC | | Tislelizumab vs. ICC | Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatz- nutzens | |
|--|---|--|---------------------------------------|---|---|--|--|
| | n ^a /N ^b (%) | Median in Monaten [95 %-KI] ^c | n ^a /N ^b (%) | Median in Monaten [95 %-KI] ^c | Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert | | |
| UE unabhängig vom Schweregrad | <i>PT Aspartat-Aminotransferase erhöht</i> | | | | | | |
| | 37/255 (14,5) | NR [30,4; NE] | 11/240 (4,6) | NR [NE; NE] | HR: 2,262 [1,137; 4,500] 0,0168 | Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen | |
| | <i>PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht</i> | | | | | | |
| | 17/255 (6,7) | NR [NE; NE] | 5/240 (2,1) | NR [NE; NE] | HR: 2,779 [1,019; 7,577] 0,0369 | | |
| | <i>PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht</i> | | | | | | |
| | 10/255 (3,9) | NR [NE; NE] | 0/240 (0,0) | NR [NE; NE] | RR: 19,770 [1,165; 335,532] 0,0389 | | |
| | <i>PT Lymphozytenzahl erniedrigt</i> | | | | | | |
| | 12/255 (4,7) | NR [NE; NE] | 22/240 (9,2) | NR [NE; NE] | HR: 0,391 [0,188; 0,814] 0,0092 | | |
| | <i>PT Neutrophilenzahl erniedrigt</i> | | | | | | |
| | 6/255 (2,4) | NR [NE; NE] | 94/240 (39,2) | NR [2,8; NE] | HR: 0,047 [0,021; 0,107] < 0,0001 | | |
| | <i>PT Leukozytenzahl erniedrigt</i> | | | | | | |
| | 11/255 (4,3) | NR [NE; NE] | 99/240 (41,3) | NR [NE; NE] | HR: 0,070 [0,036; 0,134] < 0,0001 | | |
| <i>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> | | | | | | | |
| 123/255 (48,2) | 4,9 [3,3; 9,0] | 141/240 (58,8) | 1,2 [0,8; 2,2] | HR: 0,506 [0,392; 0,653] < 0,0001 | | | |
| <i>PT Appetit vermindert</i> | | | | | | | |
| 42/255 (16,5) | NR [26,9; NE] | 84/240 (35,0) | 6,6 [3,7; NE] | HR: 0,323 [0,219; 0,476] < 0,0001 | | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Nutzen- dimension / Endpunkt | Tislelizumab | | ICC | | Tislelizumab vs. ICC | Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatz- nutzens | |
|--|--|--|---------------------------------------|--|---|--|--|
| | n ^a /N ^b (%) | Median in Monaten [95 %-KI] ^c | n ^a /N ^b (%) | Median in Monaten [95 %-KI] ^c | Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert | | |
| UE unabhängig vom Schweregrad | <i>PT Hyponatriämie</i> | | | | | | |
| | 32/255 (12,5) | NR [NE; NE] | 33/240 (13,8) | NR [NE; NE] | HR: 0,592 [0,352; 0,994] 0,0431 | Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen | |
| | <i>PT Myalgie</i> | | | | | | |
| | 8/255 (3,1) | NR [NE; NE] | 14/240 (5,8) | NR [NE; NE] | HR: 0,373 [0,142; 0,977] 0,0362 | | |
| | <i>SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)</i> | | | | | | |
| | 23/255 (9,0) | NR [NE; NE] | 8/240 (3,3) | NR [NE; NE] | HR: 2,363 [1,048; 5,330] 0,0327 | | |
| | <i>SOC Erkrankungen des Nervensystems</i> | | | | | | |
| | 31/255 (12,2) | NR [22,6; NE] | 62/240 (25,8) | 9,7 [7,4; NE] | HR: 0,302 [0,192; 0,477] < 0,0001 | | |
| | <i>PT Schwindelgefühl</i> | | | | | | |
| | 11/255 (4,3) | NR [NE; NE] | 19/240 (7,9) | NR [NE; NE] | HR: 0,426 [0,200; 0,908] 0,0231 | | |
| | <i>PT Periphere sensorische Neuropathie</i> | | | | | | |
| | 2/255 (0,8) | NR [NE; NE] | 23/240 (9,6) | NR [9,7; NE] | HR: 0,059 [0,013; 0,258] < 0,0001 | | |
| | <i>SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i> | | | | | | |
| | 62/255 (24,3) | 30,5 [10,7; NE] | 67/240 (27,9) | NR [5,3; NE] | HR: 0,678 [0,475; 0,967] 0,0304 | | |
| <i>PT Alopezie</i> | | | | | | | |
| 1/255 (0,4) | NR [NE; NE] | 42/240 (17,5) | NR [NE; NE] | RR: 0,022 [0,003; 0,162] 0,0002 | | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Nutzen- dimension / Endpunkt | Tislelizumab | | ICC | | Tislelizumab vs. ICC | Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatz- nutzens | |
|---|---|--|---------------------------------------|--|---|--|--|
| | n ^a /N ^b (%) | Median in Monaten [95 %-KI] ^c | n ^a /N ^b (%) | Median in Monaten [95 %-KI] ^c | Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert | | |
| Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) | <i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> | | | | | | |
| | 18/255 (7,1) | NR [NE; NE] | 56/240 (23,3) | NR [9,2; NE] | HR: 0,219 [0,127; 0,380] < 0,0001 | Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen | |
| | <i>PT Anämie</i> | | | | | | |
| | 15/255 (5,9) | NR [NE; NE] | 26/240 (10,8) | NR [NE; NE] | HR: 0,415 [0,215; 0,800] 0,0067 | | |
| | <i>PT Febrile Neutropenie</i> | | | | | | |
| | 0/255 (0,0) | NR [NE; NE] | 11/240 (4,6) | NR [NE; NE] | RR: 0,041 [0,002; 0,691] 0,0267 | | |
| | <i>PT Leukopenie</i> | | | | | | |
| | 0/255 (0,0) | NR [NE; NE] | 17/240 (7,1) | NR [NE; NE] | RR: 0,027 [0,002; 0,445] 0,0115 | | |
| | <i>PT Neutropenie</i> | | | | | | |
| | 1/255 (0,4) | NR [NE; NE] | 16/240 (6,7) | NR [NE; NE] | HR: 0,049 [0,006; 0,378] < 0,0001 | | |
| | <i>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> | | | | | | |
| | 39/255 (15,3) | NR [27,6; NE] | 45/240 (18,8) | NR [8,9; NE] | HR: 0,583 [0,374; 0,909] 0,0158 | | |
| | <i>PT Diarrhö</i> | | | | | | |
| | 3/255 (1,2) | NR [NE; NE] | 15/240 (6,3) | NR [NE; NE] | HR: 0,166 [0,048; 0,575] 0,0013 | | |
| <i>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i> | | | | | | | |
| 16/255 (6,3) | NR [37,2; NE] | 25/240 (10,4) | NR [NE; NE] | HR: 0,390 [0,197; 0,772] 0,0052 | | | |
| <i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> | | | | | | | |
| 23/255 (9,0) | NR [30,4; NE] | 33/240 (13,8) | NR [9,2; NE] | HR: 0,463 [0,263; 0,816] 0,0064 | | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Nutzen- dimension / Endpunkt | Tislelizumab | | ICC | | Tislelizumab vs. ICC | Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatz- nutzens |
|--|---------------------------------------|--|---------------------------------------|--|---|--|
| | n ^a /N ^b (%) | Median in Monaten [95 %-KI] ^c | n ^a /N ^b (%) | Median in Monaten [95 %-KI] ^c | Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert | |
| Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) | <i>PT Pneumonie</i> | | | | | Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen |
| | 13/255 (5,1) | NR [30,4; NE] | 17/240 (7,1) | NR [NE; NE] | HR: 0,457 [0,209; 0,998] 0,0444 | |
| | <i>SOC Untersuchungen</i> | | | | | |
| | 25/255 (9,8) | NR [NE; NE] | 90/240 (37,5) | NR [4,1; NE] | HR: 0,171 [0,107; 0,272] < 0,0001 | |
| | <i>PT Lymphozytenzahl erniedrigt</i> | | | | | |
| | 6/255 (2,4) | NR [NE; NE] | 18/240 (7,5) | NR [NE; NE] | HR: 0,260 [0,102; 0,664] 0,0025 | |
| | <i>PT Neutrophilenzahl erniedrigt</i> | | | | | |
| | 0/255 (0,0) | NR [NE; NE] | 63/240 (26,3) | NR [NE; NE] | RR: 0,007 [0,000; 0,119] 0,0005 | |
| | <i>PT Leukozytenzahl erniedrigt</i> | | | | | |
| | 1/255 (0,4) | NR [NE; NE] | 48/240 (20,0) | NR [NE; NE] | HR: 0,017 [0,002; 0,120] < 0,0001 | |
| <i>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i> | | | | | | |
| 29/255 (11,4) | NR [30,8; NE] | 31/240 (12,9) | NR [9,6; NE] | HR: 0,546 [0,314; 0,949] 0,0294 | | |
| <i>PT Appetit vermindert</i> | | | | | | |
| 2/255 (0,8) | NR [NE; NE] | 10/240 (4,2) | NR [NE; NE] | HR: 0,080 [0,010; 0,635] 0,0024 | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Nutzen- dimension / Endpunkt | Tislelizumab | | ICC | | Tislelizumab vs. ICC | Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatz- nutzens | |
|--|--|--|---------------------------------------|--|---|--|------------------------------|
| | n ^a /N ^b (%) | Median in Monaten [95 %-KI] ^c | n ^a /N ^b (%) | Median in Monaten [95 %-KI] ^c | Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert | | |
| SUE | <i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i> | | | | | | |
| | 1/255 (0,4) | NR [NE; NE] | 19/240 (7,9) | NR [NE; NE] | HR: 0,046 [0,006; 0,343] < 0,0001 | Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen | |
| | <i>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> | | | | | | |
| | 28/255 (11,0) | NR [30,4; NE] | 32/240 (13,3) | NR [9,2; NE] | HR: 0,551 [0,320; 0,947] 0,0286 | | |
| | <i>SOC Untersuchungen</i> | | | | | | |
| | 1/255 (0,4) | NR [NE; NE] | 13/240 (5,4) | NR [NE; NE] | HR: 0,069 [0,009; 0,529] 0,0006 | | |
| | <i>PT Neutrophilenzahl erniedrigt</i> | | | | | | |
| 0/255 (0,0) | NR [NE; NE] | 10/240 (4,2) | NR [NE; NE] | RR: 0,045 [0,003; 0,761] 0,0316 | | | |
| <i>UE von besonderem Interesse</i> | | | | | | | |
| <i>Infusionsbedingte UE</i> | | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse | Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede | | | | | | Zusatznutzen nicht belegt |
| Nicht schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE- Grad ≤ 2) | Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede | | | | | | |
| Schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE- Grad ≥ 3) | Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede | | | | | | |
| SUE von besonderem Interesse | Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede | | | | | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Nutzen- dimension / Endpunkt | Tislelizumab | | ICC | | Tislelizumab vs. ICC | Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatz- nutzens |
|---|--|--|---------------------------------------|--|---|---|
| | n ^a /N ^b (%) | Median in Monaten [95 %-KI] ^c | n ^a /N ^b (%) | Median in Monaten [95 %-KI] ^c | Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f, g} p-Wert | |
| <i>Immunvermittelte UE</i> | | | | | | |
| UE von besonderem Interesse | 88/255 (34,5) | 16,1 [9,0; NE] | 19/240 (7,9) | NR [NE; NE] | HR: 4,330 [2,624; 7,144] < 0,0001 | Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen vom Ausmaß beträchtlich |
| Nicht schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE- Grad ≤ 2) | 80/255 (31,4) | 18,6 [10,3; NE] | 17/240 (7,1) | NR [NE; NE] | HR: 4,448 [2,624; 7,541] < 0,0001 | |
| Schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE- Grad ≥ 3) | Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede | | | | | |
| SUE von besonderem Interesse | 18/255 (7,1) | NR [36,1; NE] | 3/240 (1,3) | NR [NE; NE] | HR: 4,451 [1,282; 15,461] 0,0101 | |
| <p>Datenschnitt: 28.12.2022</p> <p>a: Anzahl der Patienten mit Ereignis. b: Anzahl der Patienten im Analyseset. c: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt. d: Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI wurde mit einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, mit dem Studienarm als Faktor und stratifiziert nach Baseline ECOG-PS und ICC-Option, geschätzt. Das HR ist das Verhältnis aus dem Risiko im Tislelizumab-Studienarm und dem Risiko im ICC-Studienarm. Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach Baseline ECOG-PS und ICC-Option. e: Für das RR des Endpunkts ORR wurde eine logarithmische Normalverteilung angenommen. Das 95 %-KI wurde durch eine normale Annäherung und Variantenschätzer (nach Sato) konstruiert. Stratifizierung erfolgte gemäß Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (ECOG-PS und ICC-Option). Der zweiseitige p-Wert wurde mittels CMH-Tests berechnet, stratifiziert nach Baseline ECOG-PS und ICC-Option. f: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline als Differenz zwischen dem Tislelizumab- und ICC-Studienarm. Die Effektgröße des Hedges' g wurde als geschätzte Differenz der Mittelwerte berechnet, geteilt durch die modellierte Standardabweichung, multipliziert mit einem Korrekturfaktor. Positive Differenzen bei der EQ-5D VAS sowie den Funktionskalen und den allgemeinen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 sprechen für die Behandlung mit Tislelizumab, während bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18 negative Differenzen für den positiven Effekt einer Behandlung mit Tislelizumab sprechen. g: Falls das HR nicht berechenbar war, wurde das naive RR als Effektmaß dargestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | | | |

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 28.12.2022 waren 233 Patienten (91,0 %) im Tislelizumab-Studienarm und 233 Patienten (91,0 %) im ICC-Studienarm verstorben. Die mediane Überlebenszeit betrug für Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, 8,6 Monate [95 %- Konfidenzintervall (KI): 7,5; 10,4] im Vergleich zu 6,3 Monaten [95 %-KI: 5,3; 7,0] bei Patienten, die eine ICC erhielten. Für die Behandlung mit Tislelizumab als Monotherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil gegenüber einer Behandlung mit Docetaxel oder Paclitaxel oder Irinotecan (Hazard Ratio (HR) [95 %-KI]: 0,714 [0,593; 0,859]; $p = 0,0003$).

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Im Tislelizumab-Studienarm erlitten 229 Patienten (89,5 %) eine Krankheitsprogression oder verstarben, während im ICC-Studienarm 181 Patienten (70,7 %) eine Krankheitsprogression erlitten oder verstarben (HR [95 %-KI]: 0,824 [0,674; 1,008]; $p = 0,0569$).

Objektive Ansprechrates

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 28.12.2022 zeigten 52 Patienten (20,3 %) im Tislelizumab-Studienarm ein objektives Tumoransprechen, wohingegen der Anteil im ICC-Studienarm bei 25 Patienten (9,8 %) lag. Beim Vergleich der Studienarme ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Monotherapie mit Tislelizumab (Relatives Risiko (RR) [95 %-KI]: 2,088 [1,341; 3,251]; $p = 0,0008$).

EQ-5D VAS

Für die European Quality of Life 5-Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS) zeigt sich für die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes um mindestens 15 Punkte kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Bei der Analyse der Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) zeigt sich für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (Kleinster relevanter Unterschied (Minimal Important Difference, MID) ≥ 10 Punkte) ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von beträchtlichem Ausmaß für die Symptomskala Diarrhö zugunsten der Behandlung mit Tislelizumab (HR [95 %-KI]: 0,397 [0,202; 0,782]; $p = 0,0055$). Für die weiteren Symptomskalen ergibt sich anhand der Ereigniszeitanalysen kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Tislelizumab und einer Behandlung mit ICC.

EORTC QLQ-OES18

Für den European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Oesophageal Cancer Module (EORTC QLQ-OES18) zeigt sich für den Tislelizumab-Studienarm im Vergleich zum ICC-Studienarm für die Symptomskala Reflux ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von beträchtlichem Ausmaß für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) (HR [95 %-KI]: 0,517 [0,325; 0,823]; $p = 0,0044$). Für die weiteren Symptomskalen ergibt sich anhand der Ereigniszeitanalysen kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Tislelizumab und der Behandlung mit ICC.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand)

Für die Funktionsskala physische Funktion zeigt die Ereigniszeitanalyse für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID \geq 10 Punkte) einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von geringem Ausmaß zugunsten von Tislelizumab (HR [95 %-KI]: 0,669 [0,448; 0,998]; $p = 0,0460$). Für die weiteren Funktionsskalen ergibt sich anhand der Ereigniszeitanalysen kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Tislelizumab und der Behandlung mit ICC.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten

Die Ereigniszeitanalysen der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE) zeigen statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile zugunsten der Monotherapie mit Tislelizumab. Im Vergleich zum ICC-Studienarm traten bei Patienten im Tislelizumab-Studienarm UE unabhängig vom Schweregrad (HR [95 %-KI]: 0,437 [0,359; 0,532]; $p < 0,0001$), schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3) (HR [95 %-KI]: 0,360 [0,280; 0,463]; $p < 0,0001$), schwerwiegende UE (SUE) (HR [95 %-KI]: 0,616 [0,464; 0,818]; $p = 0,0007$) oder ein Therapieabbruch aufgrund von UE (HR [95 %-KI]: 0,432 [0,290; 0,642]; $p < 0,0001$) deutlich seltener auf.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Als UE von besonderem Interesse wurden in der RATIONALE 302 infusionsbedingte und immunvermittelte UE untersucht. In Bezug auf immunvermittelte UE zeigt sich sowohl für UE, die unabhängig vom Schweregrad erfasst wurden (HR [95 %-KI]: 4,330 [2,624; 7,144]; $p < 0,0001$), als auch bei den nicht schweren immunvermittelten UE (HR [95 %-KI]: 4,448 [2,624; 7,541]; $p < 0,0001$) und den schwerwiegenden immunvermittelten UE (HR [95 %-KI]: 4,451 [1,282; 15,461]; $p = 0,0101$) jeweils ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Unterschied zuungunsten von Tislelizumab. Für schwere immunvermittelte UE war der Unterschied zwischen den Studienarmen nicht statistisch signifikant. Bei den infusionsbedingten UE liegt kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor.

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

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

| Anwendungsgebiet | | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b |
|--|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie ^c | Ja |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. c: Die Zielpopulation von Tislelizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst nur Patienten, für die eine systemische antineoplastische Therapie eine geeignete Therapieoption darstellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. | | |

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

Mortalität

Gesamtüberleben

Beim Ösophaguskarzinom handelt es sich um eine schwerwiegende onkologische Erkrankung, die mit einer schlechten Prognose assoziiert ist. Somit hat die Verlängerung des Gesamtüberlebens insbesondere in dieser Indikation eine große Relevanz für die Patienten. Das Verhindern oder Hinauszögern des krankheitsbedingten Todes hat einen direkten Nutzen für die Patienten und stellt ein primäres Therapieziel der palliativen Behandlung für Patienten mit Ösophaguskarzinom dar. Basierend auf dem Behandlungsvorteil von Tislelizumab im Gesamtüberleben lässt sich für die Nutzendimension Mortalität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

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

Objektive Ansprechrate

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

EQ-5D VAS

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

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Im Rahmen der Erhebung des EORTC-QLQ C30 konnten ein klinisch relevanter Vorteil für die Symptomskala Diarrhö und ein numerischer Vorteil der Mittelwerte zugunsten der Behandlung mit Tislelizumab für die Symptomskalen Fatigue, Schmerzen und Appetitverlust gezeigt werden. Zudem weisen die weiteren Symptomskalen einen gleichbleibenden Verlauf der Mittelwerte im Studienverlauf unter Behandlung mit Tislelizumab auf. Daher lässt sich für den EORTC QLQ-C30 ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

EORTC QLQ-OES18

Aufgrund des klinisch relevanten Vorteils bei der Symptomskala Reflux sowie dem gleichbleibenden Verlauf der Mittelwerte im Studienverlauf unter Behandlung mit Tislelizumab für die weiteren Symptomskalen lässt sich für den EORTC QLQ-QES18 ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskala und allgemeiner Gesundheitszustand)

Im Rahmen der Erhebung des EORTC-QLQ C30 konnte anhand der Ereigniszeitanalysen ein klinisch relevanter Vorteil für die Funktionsskala physische Funktion und mittels Analysen des gemischten Modells für wiederholte Messungen (Mixed-Effects Model for Repeated Measures, MMRM) eine vorteilhafte Entwicklung der Mittelwerte zugunsten der Behandlung mit Tislelizumab für den allgemeinen Gesundheitszustand und physische Funktion gezeigt werden. Zudem weisen die weiteren Funktionsskalen einen gleichbleibenden Verlauf der Mittelwerte im Studienverlauf unter Behandlung mit Tislelizumab auf. Daher lässt sich für den EORTC QLQ-C30 ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** ableiten.

Sicherheit

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

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

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie zeigen sich über die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität deutliche Vorteile für die Monotherapie mit Tislelizumab gegenüber einer systemischen Therapie nach Maßgabe des Arztes mit Docetaxel oder Paclitaxel oder Irinotecan. Unter Behandlung mit Tislelizumab wurde eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie eine Verdopplung des Tumorsprechens im Vergleich zu einer Behandlung mit ICC erreicht. Auch in Bezug auf die Symptomskalen Diarrhö (EORTC QLQ-C30) und Reflux (EORTC QLQ-QES18) zeigt sich ein erheblicher Vorteil von Tislelizumab gegenüber der Therapie nach Maßgabe des Arztes. Insgesamt blieb sowohl die Symptomatik als auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten in diesem fortgeschrittenen Krankheitsstadium unter der Behandlung mit Tislelizumab stabil, während sich die Lebensqualität unter Behandlung mit Therapie nach Maßgabe des Arztes teils statistisch signifikant verschlechterte, was sich in einem statistisch signifikanten Vorteil für die Behandlung mit Tislelizumab in der physischen Funktion widerspiegelt.

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

Unter Berücksichtigung aller Nutzendimensionen wird der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen einer Behandlung mit Tislelizumab deutlich. Gegenüber der Therapie nach Maßgabe des Arztes konnte insbesondere das Gesamtüberleben verlängert werden bei einer gleichzeitigen erheblichen Reduktion der Belastung durch therapiebedingte unerwünschte Ereignisse. Darauf basierend ergibt sich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für die Monotherapie mit Tislelizumab, die einem **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes mit Docetaxel oder Paclitaxel oder Irinotecan entspricht.

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

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

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

Das Ösophaguskarzinom ist eine maligne Erkrankung der Speiseröhrenschleimhaut. Es kommt in Deutschland nur selten vor (5-Jahres-Prävalenz betrug 2019 15,5 pro 100.000 Einwohner), stellt jedoch aufgrund der hohen Sterblichkeit und der schlechten Prognose zum Diagnosezeitpunkt eine schwerwiegende Erkrankung dar. Männer erkranken in Deutschland etwa dreimal häufiger am Ösophaguskarzinom und mit durchschnittlich 68 Jahren (Bezugsjahr 2020) etwa vier Jahre früher als Frauen. Histologisch unterscheidet man beim Ösophaguskarzinom zwischen zwei dominierenden Formen, dem Adenokarzinom und dem Plattenepithelkarzinom, wobei das Plattenepithelkarzinom vorwiegend in den oberen zwei Dritteln des Ösophagus vorkommt.

Im frühen Stadium verläuft die Erkrankung häufig symptomlos, sodass ein Ösophaguskarzinom oft spät diagnostiziert wird, wenn bereits eine lokoregionäre oder metastasierte Ausbreitung vorliegt. Mögliche Symptome bei lokal fortgeschrittenen Tumoren oder bei metastasierten Karzinomen umfassen Dysphagie oder Odynophagie, rezidivierendes Erbrechen oder Übelkeit, Appetitlosigkeit, frühes Sättigungsgefühl, Gewichtsverlust oder Asthenie, thorakale Schmerzen sowie gastrointestinale Blutungen oder Anämie. Zudem liegt bei den meisten Patienten eine Mangelernährung vor.

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie. Hierzu zählen Patienten, die nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie ein Rezidiv erleiden, welches als nicht resezierbar, lokal fortgeschritten oder metastasiert klassifiziert wird und für die somit kein kurativer Therapieansatz mehr infrage kommt.

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

Die Therapieentscheidung bei der Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie sollte unter Berücksichtigung von Komorbiditäten, Ernährungsstatus und Patientenpräferenz erfolgen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht keine Aussicht mehr auf Heilung, weshalb lediglich palliative Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Der Leidensdruck von Patienten mit Ösophaguskarzinom ist hoch. Neben den krankheitsbedingten Symptomen führt auch die Toxizität der Therapie zu erheblichen gesundheitlichen Einschränkungen und Folgeerscheinungen und zu einer Reduktion der Lebensqualität. In der palliativen Behandlungssituation liegt daher der Fokus auf der Verlängerung des Gesamtüberlebens unter bestmöglicher Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei gleichzeitiger bestmöglicher Vermeidung von Nebenwirkungen.

Für eine Zweitlinienbehandlung in Deutschland stehen bisher lediglich Nivolumab (für eine Teilpopulation des Anwendungsgebiets von Tislelizumab) sowie Taxane und Irinotecan im Off-Label Use zur Verfügung. Patienten mit Ösophaguskarzinom bedürfen daher eines neuen wirksamen und verträglichen Therapieansatzes, um eine möglichst langanhaltende Remission zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens zu ermöglichen.

Tislelizumab ist ein monoklonaler Anti-Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1)-Antikörper, der durch eine modifizierte Region des kristallisierbaren Fragments (Fragment, Crystallizable, Fc) zu einer verminderten antikörperabhängigen zellvermittelten Phagozytose der T-Zellen führt und im Vergleich zu Pembrolizumab und Nivolumab eine niedrigere Dissoziationsrate und eine höhere Halbwertszeit aufweist. Mit Tislelizumab steht eine neue effektive Therapieoption mit vorteilhaftem Nebenwirkungsprofil zur Verfügung, die das Therapiespektrum der Immunonkologika erweitert und eine zusätzliche wirksame Option für die Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus darstellt. Da das Anwendungsgebiet eine vorherige platinbasierte Chemotherapie umfasst und keine weitere Einschränkung bezüglich der Vortherapien vornimmt (z. B. 5-FU), steht Tislelizumab einem breiten Patientenkollektiv zur Verfügung.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|------------------------|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie ^b | 332 – 540 |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Die Zielpopulation von Tislelizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst nur Patienten, für die eine systemische antineoplastische Therapie eine geeignete Therapieoption darstellt.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

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

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|------------------------|---|---|---|---------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie ^b | Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie ^b | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen | 332 – 540 |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Die Zielpopulation von Tislelizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst nur Patienten, für die eine systemische antineoplastische Therapie eine geeignete Therapieoption darstellt.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|------------------------|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie ^b | 76.874,24 € |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Die Zielpopulation von Tislelizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst nur Patienten, für die eine systemische antineoplastische Therapie eine geeignete Therapieoption darstellt.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|---|---|---|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie ^b | Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Auswahl der nachfolgend genannten Wirkstoffe: <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab • Docetaxel • Paclitaxel • Irinotecan^c | Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie ^b | <u>Nivolumab</u> 78.817,30 € <u>Docetaxel</u> 10.263,22 € <u>Paclitaxel</u> 14.612,86 € – 34.628,45 € <u>Irinotecan</u> 18.055,28 € |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Zielpopulation von Tislelizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst nur Patienten, für die eine systemische antineoplastische Therapie eine geeignete Therapieoption darstellt.</p> <p>c: Ergänzend zu den vom G-BA benannten zVT-Optionen, stellt aus Sicht von BeiGene Irinotecan eine relevante Therapieoption im Anwendungsgebiet und somit eine weitere zVT-Option dar.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> | | | | |

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

Tabelle 1-13: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für Tevimbra®

| Immunvermittelte Nebenwirkung | Schweregrad¹ | Behandlungsmodifikation für Tevimbra® |
|--------------------------------------|---|--|
| Pneumonitis | Grad 2 | Aussetzen ^{2,3} |
| | Wiederkehrender Grad 2; Grad 3 oder 4 | Dauerhaft absetzen ³ |
| Hepatitis | ALT oder AST > 3 bis 8 x ULN oder Gesamtbilirubin > 1,5 bis 3 x ULN | Aussetzen ^{2,3} |
| | ALT oder AST > 8 x ULN oder Gesamtbilirubin > 3 x ULN | Dauerhaft absetzen ³ |
| Ausschlag | Grad 3 | Aussetzen ^{2,3} |
| | Grad 4 | Dauerhaft absetzen ³ |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Immunvermittelte Nebenwirkung | Schweregrad¹ | Behandlungsmodifikation für Tevimbra[®] |
|--|--|---|
| Hypophysitis | Grad 2 | Erwägen Sie, die Behandlung so lange auszusetzen, bis sie durch eine HRT kontrolliert wird. |
| | Grad 3 oder 4 | Aussetzen ^{2,3} Bei Grad 3 oder 4, der sich auf einen Grad ≤ 2 verbessert hat und mit einer HRT kontrolliert wird, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra [®] nach Ausschleichen des Kortikosteroids in Betracht gezogen werden. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden. ³ |
| Diabetes mellitus Typ 1 | Diabetes mellitus Typ 1 mit Hyperglykämie Grad ≥ 3 (Glukose > 250 mg/dl oder $> 13,9$ mmol/l) oder mit Ketoazidose assoziiert | Aussetzen Bei Grad 3 oder 4, der sich unter einer Insulintherapie auf einen Grad ≤ 2 verbessert hat, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra [®] in Betracht gezogen werden, sobald der Stoffwechsel unter Kontrolle ist. Andernfalls sollte 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 |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Immunvermittelte Nebenwirkung | Schweregrad ¹ | Behandlungsmodifikation für Tevimbra® |
|---|--------------------------|---|
| Andere Nebenwirkungen | | |
| Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion | Grad 1 | Erwägen Sie eine Prämedikation zur Prophylaxe von nachfolgenden Infusionsreaktionen. Verlangsamen Sie die Infusionsgeschwindigkeit um 50 %. |
| | Grad 2 | Unterbrechen Sie die Infusion. Bei vollständigem Abklingen oder Rückgang auf Grad 1 die Infusion wieder fortsetzen und die Infusionsgeschwindigkeit um 50 % verringern. |
| | Grad 3 oder 4 | Dauerhaft absetzen |
| <p>ALT = Alanin-Aminotransferase, AST = Aspartat-Aminotransferase, HRT = Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy), SJS = Stevens-Johnson-Syndrom, TEN = Toxische epidermale Nekrolyse, ULN = Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)</p> <p>¹Die 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>²Wiederaufnahme bei Patienten mit vollständigem oder teilweisem Abklingen (Grad 0 bis 1) nach Ausschleichen des Kortikosteroids über mindestens einen Monat. Dauerhaft absetzen, wenn innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Kortikosteroidgabe kein vollständiges oder teilweises Abklingen erreicht wird oder Prednison innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Kortikosteroidgabe nicht auf ≤ 10 mg/Tag (oder ein Äquivalent) reduziert werden kann.</p> <p>³Empfohlen 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.