

Dokumentvorlage, Version vom  
04.04.2024

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Tislelizumab (Tevimbra<sup>®</sup>)*

BeiGene Germany GmbH

### **Modul 3 A**

*Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal  
fortgeschrittenem oder metastasiertem  
Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger  
platinbasierter Chemotherapie*

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

Stand: 20.12.2024

# Inhaltsverzeichnis

|   | Seite    |
|---|----------|
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>  | <b>2</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>  | <b>3</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>   | <b>4</b> |
| <b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen .....</b>   | <b>9</b> |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....  | 10       |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....   | 12       |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....  | 12       |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....  | 16       |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....   | 17       |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....                                       | 19       |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....                                 | 19       |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....   | 36       |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....  | 41       |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....   | 44       |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem<br>Zusatznutzen.....                        | 57       |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....  | 58       |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....  | 59       |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....   | 68       |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....   | 68       |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die<br>zweckmäßige Vergleichstherapie .....  | 72       |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen<br>Vergleichstherapie .....       | 75       |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....  | 78       |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....   | 84       |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....   | 86       |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....  | 88       |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....  | 89       |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....   | 92       |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....   | 92       |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....  | 102      |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz<br>des Arzneimittels.....         | 103      |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....  | 104      |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....   | 105      |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....  | 107      |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....  | 107      |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87<br>Absatz 5b Satz 5 SGB V ..... | 108      |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....  | 112      |

**Tabellenverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Tabelle 3-1: UICC-TNM-Klassifikation des Ösophaguskarzinoms .....  | 25           |
| Tabelle 3-2: Klinische Stadieneinteilung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus nach UICC 2018 .....  | 26           |
| Tabelle 3-3: Inzidenz des Ösophaguskarzinoms (ICD-10 C15) in Deutschland .....   | 42           |
| Tabelle 3-4: 5-Jahres-Prävalenz des Ösophaguskarzinoms (ICD-10 C15).....   | 44           |
| Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....  | 45           |
| Tabelle 3-6: Herleitung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation.....  | 53           |
| Tabelle 3-7: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Ösophaguskarzinoms (ICD-10 C15).....   | 55           |
| Tabelle 3-8: Prognostizierte Änderung des GKV-Anteils der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Tislelizumab .....  | 56           |
| Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....    | 57           |
| Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....  | 69           |
| Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....   | 73           |
| Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....   | 75           |
| Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ..... | 78           |
| Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....  | 82           |
| Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....        | 83           |
| Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....                                    | 85           |
| Tabelle 3-17: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für Tevimbra® .....   | 93           |
| Tabelle 3-18: Zusammenfassung zu Pharmakovigilanzaktivitäten und der Maßnahmen zur Risikominimierung.....  | 104          |
| Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....                 | 109          |

**Abbildungsverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Abbildung 3-1: Schematische Querschnittsansicht des Ösophagus.....   | 20           |
| Abbildung 3-2: Altersstandardisierte Inzidenzraten (pro 100.000 Einwohner) weltweit für das Ösophaguskarzinom im Jahr 2022.....  | 21           |
| Abbildung 3-3: Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht, ICD-10 C15, Deutschland 2019 bis 2020.....  | 28           |
| Abbildung 3-4: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (7. Auflage TNM) und Geschlecht, ICD-10 C15 (Bösartige Neubildung des Ösophagus), Deutschland 2016 bis 2018..... | 34           |
| Abbildung 3-5: Absolute und relative Überlebensraten des Speiseröhrenkrebses (ICD-10 C15: Bösartige Neubildung des Ösophagus).....   | 35           |
| Abbildung 3-6: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C15, Deutschland 2019 bis 2020.....   | 42           |
| Abbildung 3-7: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C15, Deutschland 1999 bis 2020/2021.....  | 43           |
| Abbildung 3-8: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C15, Deutschland 1999 bis 2020/2021.....  | 43           |
| Abbildung 3-9: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation.....   | 46           |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| µm               | Mikrometer  |
| 5-FU             | 5-Fluorouracil  |
| abs.             | Absolut   |
| Abs.             | Absatz  |
| AI               | Künstliche Intelligenz (Artificial Intelligence)  |
| AJCC             | American Joint Committee on Cancer  |
| ALT              | Alanin-Aminotransferase   |
| AM-NutzenV       | Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln   |
| ASR              | Altersstandardisierte Rate  |
| AST              | Aspartat-Aminotransferase   |
| AWMF             | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.                                   |
| BMG              | Bundesministerium für Gesundheit  |
| BOQK             | Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz   |
| BSC              | Best-Supportive-Care  |
| Bsp.             | Beispiel  |
| bzw.             | Beziehungsweise   |
| ca.              | Circa   |
| cm               | Zentimeter  |
| CNA              | Kopienzahlveränderungen (Copy Number Alterations)   |
| CPS              | Combined Positive Score   |
| CTCAE            | Common Terminology Criteria for Adverse Events  |
| CYP              | Cytochrom P450-Enzym  |
| DCO              | Krebsfall, der dem Krebsregister ausschließlich über eine Todesbescheinigung bekannt wurde (Death Certificate Only) |
| Destatis         | Statistisches Bundesamt   |
| Dfl.             | Durchstechflasche   |
| DGHO             | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.  |
| d. h.            | Das heißt   |
| DKR              | Deutsches Krebsregister e. V.   |

| <b>Abkürzung</b>                    | <b>Bedeutung</b>   |
|-------------------------------------|--|
| dl                                  | Deziliter  |
| DNA                                 | Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)   |
| EBM                                 | Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen   |
| ECOG                                | Eastern Cooperative Oncology Group   |
| EEIG                                | European Economic Interest Grouping  |
| EM                                  | Erythema multiforme  |
| 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 |
| EPAR                                | European Public Assessment Report  |
| ESCC                                | Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Esophageal Squamous Cell Carcinoma), amerikanisch-englische Variante         |
| ESMO                                | Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology)                        |
| et al.                              | Und andere   |
| etc.                                | Et cetera  |
| EU                                  | Europäische Union  |
| EURD                                | European Reference Dates   |
| Fc                                  | Kristallisierbares Fragment (Fragment, Crystallizable)   |
| FHIT                                | Fragile Histidine Triad  |
| FOLFOX                              | Chemotherapie-Schema bestehend aus Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin                                      |
| g                                   | Gramm  |
| G-BA                                | Gemeinsamer Bundesausschuss  |
| GEKID                               | Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.  |
| ggf.                                | Gegebenenfalls   |
| GKV                                 | Gesetzliche Krankenversicherung  |
| GmbH                                | Gesellschaft mit beschränkter Haftung  |
| H <sub>2</sub> -Rezeptor-antagonist | Arzneistoff, der eine Blockade von Histaminrezeptoren vom Typ 2 bewirkt  |
| HAP                                 | Herstellerabgabepreis  |
| HIV                                 | Humanes Immundefizienz-Virus   |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| HR               | Hazard Ratio   |
| HRT              | Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy)   |
| IC               | Immunzelle (Immune Cell)   |
| ICC              | Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (Investigator-Chosen Chemotherapy)   |
| ICD-10           | Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Classification of Disease 10th edition) |
| IgG4             | Immunglobulin G4   |
| inkl.            | Inklusive  |
| IU               | International Unit   |
| i. v.            | Intravenös   |
| kg               | Kilogramm  |
| KG               | Körpergewicht  |
| KI               | Konfidenzintervall   |
| KOF              | Körperoberfläche   |
| l                | Liter  |
| M                | Fernmetastasen   |
| m                | Meter  |
| m <sup>2</sup>   | Quadratmeter   |
| MAH              | Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder)  |
| MDCT             | Multidetektor-Computertomographie  |
| MEDLINE          | Medical Literature Analysis and Retrieval System Online  |
| mg               | Milligramm   |
| min              | Minute   |
| ml               | Milliliter   |
| mmol             | Millimol   |
| N                | Lymphknoten (Nodus)  |
| NCCN             | National Comprehensive Cancer Network  |
| NCI              | National Cancer Institute  |
| NCI-CTCAE        | National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events   |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| ÖGD              | Ösophagogastroduodenoskopie  |
| OPS              | Operationen- und Prozeduren-Schlüssel  |
| OSCC             | Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Oesophageal squamous cell carcinoma), britisch-englische Variante                |
| PD-1             | Programmed Cell Death Protein 1  |
| PD-L1            | Programmed Cell Death Ligand 1   |
| PSUR             | Regelmäßiger aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Report)                                   |
| PZN              | Pharmazentralnummer  |
| RCT              | Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)   |
| rel.             | Relativ  |
| RKI              | Robert Koch-Institut   |
| RMP              | Risikomanagement-Plan  |
| 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)  |
| SGB              | Sozialgesetzbuch   |
| SJS              | Stevens-Johnson-Syndrom  |
| SmPC             | Summary of Product Characteristics   |
| STROSA           | Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdaten-Analysen   |
| SUE              | Schwerwiegendes UE   |
| T                | Primärtumor  |
| TAP              | Tumor Area Positivity  |
| TEN              | Toxische epidermale Nekrolyse  |
| TNM              | Tumor-Nodus-Metastasen   |
| TPS              | Tumor Proportion Score   |
| TRM              | Tumorregister München  |
| u. a.            | Unter anderem  |
| UAW              | Unerwünschte Arzneimittelwirkungen   |
| UE               | Unerwünschte Ereignisse  |
| UICC             | Union for International Cancer Control   |



| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| ULN              | Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)                  |
| US               | Vereinigte Staaten (United States)                        |
| USA              | Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America) |
| VerfO            | Verfahrensordnung   |
| vs.              | Versus  |
| WHO              | Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)   |
| z. B.            | Zum Beispiel  |
| ZfKD             | Zentrum für Krebsregisterdaten                            |
| zVT              | Zweckmäßige Vergleichstherapie                            |

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

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Tislelizumab (Tevimbra<sup>®</sup>) wird als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten angewendet (1).

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

- Docetaxel
- Paclitaxel

Darüber hinaus sieht die BeiGene Germany GmbH (im Folgenden BeiGene) für den Wirkstoff **Irinotecan** ebenfalls einen relevanten Stellenwert im deutschen Versorgungsalltag. Im vorliegenden Dossier wird Irinotecan daher ebenfalls als zVT berücksichtigt, indem die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Tislelizumab gegenüber Docetaxel, Paclitaxel und Irinotecan (Gesamtpopulation) erfolgt. Supportiv erfolgt die Darstellung der zugeschnittenen Population ohne Irinotecan. Für die Nutzenbewertung werden die Daten der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie RATIONALE 302, in der die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Tislelizumab gegenüber Paclitaxel, Docetaxel und Irinotecan untersucht wurde, herangezogen (siehe Modul 4 A).

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz (Abs.) 1 Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) fand am 22.02.2023 statt. Die zVT-Optionen für die Nutzenbewertung von Tislelizumab wurden auf Grundlage des geplanten Anwendungsgebiets bestimmt und im Rahmen der finalen Fassung der Niederschrift zum Beratungsgespräch (Vorgangsnummer: 2022-B-333) schriftlich mitgeteilt (2).

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

### ***Teilpopulation A***

Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Progression unter oder nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie; für die eine systemische antineoplastische Therapie eine **geeignete** Therapieoption ist:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Bei der Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden seitens des G-BA folgende Wirkstoffe als Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie als adäquat erachtet:

- Docetaxel
- Nivolumab (nur für Patientinnen und Patienten nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie)
- Paclitaxel

Eine Single-Komparator-Studie wird dabei für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe als ausreichend betrachtet (2).

### ***Teilpopulation B***

Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Progression unter oder nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie; für die eine weitere Chemotherapie **keine geeignete** Therapieoption ist:

- Best-Supportive-Care (BSC)

Tislelizumab ist indiziert für Patienten, die für eine systemische antineoplastische Therapie geeignet sind (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 von BeiGene nicht in das Anwendungsgebiet von Tislelizumab. Letztere sind daher nicht als Teil der Zielpopulation von Tislelizumab anzusehen. Gestützt wird dieses Vorgehen durch Angaben in deutschen sowie internationalen Leitlinien. Die National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie und die Onkopedia-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) nennen neben Chemotherapien die BSC zwar als Therapieoption, die S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) sowie die Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology, ESMO) geben bezüglich der alleinigen Therapie mit BSC hingegen keine Empfehlung ab (3-6).

Im Gegenteil, nach Überarbeitung der S3-Leitlinie im Jahr 2022 sind die Behandlungsempfehlungen in der Zweitlinie eindeutig auf eine systemische antineoplastische Therapie ausgerichtet, worin sich die Versionen seit 2022 von den Vorgängerversionen vor dem Jahr 2021 unterscheiden (6-8). BSC stellt somit keine geeignete zVT für Tislelizumab dar. Die Teilpopulation B wird im vorliegenden Dossier daher nicht zur Ableitung eines medizinischen Nutzens oder medizinischen Zusatznutzens berücksichtigt.

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

Grundlegend stimmt BeiGene den Herleitungsschritten zur zVT anhand der genannten Kriterien 1 bis 4 gemäß § 6 der Verfahrensordnung (VerfO), 5. Kapitel zu. Jedoch kommt BeiGene insbesondere unter Berücksichtigung der wenigen Therapieoptionen zur Behandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten und des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse (Kriterium 4) zum Schluss, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet die nachfolgend genannten Wirkstoffe als zVT anzusehen sind:

- Docetaxel
- Nivolumab (nur für Patientinnen und Patienten nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie)
- Paclitaxel
- Irinotecan

Im Folgenden wird diese Schlussfolgerung näher erläutert:

In Hinblick auf Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Progression unter oder nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie, für die eine systemische antineoplastische Therapie eine **geeignete** Therapieoption ist (Teilpopulation A), folgt 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 Nivolumab als zVT-Option auf Patienten mit einer kombinierten fluoropyrimidin- und platinbasierten Vortherapie beschränkt ist, müssen für das vorliegende Anwendungsgebiet von Tislelizumab, das keine Einschränkung der platinbasierten Vortherapien vornimmt, weitere Optionen als zVT in Betracht gezogen werden (1, 9). Eine zytostatische Behandlung ist in Deutschland Standard für Patienten mit gutem Allgemeinzustand. Je nach Therapiesituation können beim nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie palliative Chemotherapien als Off-Label-Therapien eingesetzt werden, nämlich insbesondere Docetaxel, Paclitaxel und Irinotecan (6, 10).

Gemäß § 6 Absatz 3 der Verfo, 5. Kapitel muss die zVT eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat. Entsprechend kommen nur Therapien als zVT in Betracht, die zu den bewährten Therapieoptionen im Therapiealltag gehören. Auf dieser Grundlage können somit auch zulassungsüberschreitende Anwendungen (Off-Label-Therapien) einen bewährten Therapiestandard darstellen (11). In der S3-Leitlinie der AWMF wird in diesem Zusammenhang für die Zweitlinientherapie auf die Anwendung von Taxanen, Platinderivaten, Irinotecan und Mitomycin C hingewiesen (6, 7). Auch in der Onkopedia-Leitlinie der DGHO wird erwähnt, dass Taxane, Platinderivate oder Irinotecan in späteren Therapielinien grundsätzlich wirksam sein können (4, 12). Des Weiteren hat die DGHO in ihrer Stellungnahme (1. April 2021) zur Nutzenbewertung von Nivolumab angemerkt, dass zytostatische Therapien bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand in Deutschland standardmäßig angewandt werden (10).

Auch internationale Leitlinien benennen die Durchführung einer Chemotherapie mit Taxanen oder Irinotecan als Therapieoption für Patienten im Anwendungsgebiet. So nennt die Leitlinie der ESMO eine Chemotherapie mit Taxanen oder Irinotecan als Option für Patienten mit gutem Gesundheitszustand, die zuvor mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie und/oder einer Immuntherapie behandelt wurden (3, 13). Die Leitlinie des NCCN führt als mögliche Chemotherapien für Patienten mit gutem Allgemeinzustand in der höchsten Empfehlungskategorie Docetaxel, Paclitaxel, Irinotecan und mit niedrigerem Empfehlungsgrad die Kombinationen 5-Fluorouracil plus Irinotecan, Docetaxel plus Irinotecan sowie Cisplatin plus Irinotecan auf (5).

Die medizinischen Erkenntnisse aus deutschen und internationalen Leitlinien spiegeln sich auch in Expertenpublikationen zu den aktuellen Therapiestrategien für die Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus in Europa wider. In einem ESMO-Review aus dem Jahr 2023 empfehlen die Autoren in den Zweit- und Folgetherapielinien eine Behandlung mit Taxanen (Paclitaxel oder Docetaxel) oder Irinotecan (14).



Darüber hinaus zeigen aktuelle Phase-III-Studien zu Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1)-Inhibitoren im Vergleich zu den Komparatoren Paclitaxel, Docetaxel bzw. Irinotecan, dass die genannten Chemotherapeutika eine wirksame Option darstellen, wenn sie auch den PD-1-Inhibitoren numerisch oder signifikant unterlegen sind (15-18). Ein systematischer Review über aktuelle Phase-III-Studien zu Immuncheckpoint-Inhibitoren zeigt ebenfalls, dass bei Patienten in der palliativen Zweitlinienbehandlung nach wie vor häufig Irinotecan, Paclitaxel und Docetaxel in klinischen Studien eingesetzt werden (19). Auch in einer im Jahr 2022 gestarteten Pembrolizumab-Studie ist die Auswahl zwischen Irinotecan und Paclitaxel als Wirkstoffe für die kombinierte Chemotherapie vorgesehen. Diese Studie wird unter anderem an europäischen Studienzentren in Frankreich, Italien, Norwegen, der Schweiz und an zwei Studienzentren in Deutschland durchgeführt und verdeutlicht, dass Irinotecan neben den Taxanen in der aktuellen medizinischen Versorgung in Europa und in Deutschland weiterhin einen relevanten Stellenwert einnimmt (20).

Irinotecan stellt somit eine relevante Therapieoption im Anwendungsgebiet dar, die sowohl in der deutschen S3-Leitlinie als auch in der ESMO- und in der NCCN-Leitlinie als den Taxanen gleichwertige Option genannt wird (3, 5). Irinotecan kann dabei insbesondere für Patienten eine geeignete Therapieoption sein, die bereits mit einem Taxan vorbehandelt wurden oder für die eine Behandlung mit einem Taxan nicht infrage kommt. Im vorliegenden Dossier wird Irinotecan daher ebenfalls als zVT berücksichtigt, indem die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Tislelizumab gegenüber Docetaxel, Paclitaxel und Irinotecan (Gesamtpopulation) erfolgt. Supportiv erfolgt eine Darstellung der zugeschnittenen Population ohne Irinotecan.

Für das vorliegende Dossier werden die Daten der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie RATIONALE 302, in der die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Tislelizumab gegenüber Paclitaxel, Docetaxel und Irinotecan untersucht wurde, herangezogen (siehe Modul 4 A).

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß Beratungsanforderung 2022-B-333 (2) und den Angaben der Fachinformation zu Tislelizumab (1). Darüber hinaus werden die Angaben zum aktuellen Therapiestandard im Anwendungsgebiet anhand der für Deutschland gültigen evidenzbasierten Leitlinien der DGHO und der AWMF, anhand der international anerkannten Leitlinien des NCCN und der ESMO sowie durch Fachliteratur belegt (3-5, 7, 15-18).

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. BeiGene Ireland Limited. Fachinformation Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: November 2024). 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-333. 2023.
3. Obermannova R, Alsina M, Cervantes A, Leong T, Lordick F, Nilsson M, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(10):992-1004.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien Ösophaguskarzinom. 2024.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>) - Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers - Version 4.2024 - July 30, 2024. 2024.
6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Ösophaguskarzinom: Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Version 4.0 - Dezember 2023, AWMF-Registernummer: 021-023OL. 2023.
7. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Ösophaguskarzinom: Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Version 3.1 - Juni 2022, AWMF-Registernummer: 021-023OL. 2022.
8. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Ösophaguskarzinom: Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Version 3.0 - Oktober 2021, AWMF-Registernummer: 021-023OL. 2021.
9. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO<sup>®</sup> 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Juni 2024. 2024.
10. Wörmann B, Al Batran S, Klautke G, Möhler M, Porschen R, Sinn M, et al. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V - Nivolumab (Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, nach Vorbehandlung) - veröffentlicht am 1. April 2021. Vorgangsnummer 2021-01-01-D-618. IQWiG Bericht Nr. 1087. 2021.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 18. Juli 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 18.11.2024 B3 in Kraft getreten am 19. November 2024. 2024.
12. Janowitz T, Thuss-Patience P, Marshall A, Kang JH, Connell C, Cook N, et al. Chemotherapy vs supportive care alone for relapsed gastric, gastroesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of patient-level data. *British Journal of Cancer.* 2016;114(4):381-7.

13. Burkart C, Bokemeyer C, Klump B, Pereira P, Teichmann R, Hartmann JT. A phase II trial of weekly irinotecan in cisplatin-refractory esophageal cancer. *Anticancer Res.* 2007;27(4c):2845-8.
14. Pühr HC, Prager GW, Ilhan-Mutlu A. How we treat esophageal squamous cell carcinoma. *ESMO Open.* 2023;8(1):100789.
15. Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin CY, Chin K, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(11):1506-17.
16. Kojima T, Shah MA, Muro K, Francois E, Adenis A, Hsu C-H, et al. Randomized phase III KEYNOTE-181 study of pembrolizumab versus chemotherapy in advanced esophageal cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2020;38(35):4138-48.
17. Lu Y, Guan L, Xu M, Wang F. The efficacy and safety of antibodies targeting PD-1 for treatment in advanced esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Translational Oncology.* 2021;14(6):101083.
18. Shen L, Kato K, Kim SB, Ajani JA, Zhao K, He Z, et al. Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2022;JCO2101926.
19. Thuss-Patience P, Stein A. Immunotherapy in Squamous Cell Cancer of the Esophagus. *Curr Oncol.* 2022;29(4):2461-71.
20. Kato K, Doi T, Bennouna J, Sun J-M, Jemielita T, Sharan K, et al. KEYMAKER-U06 substudy 06A trial in progress: A phase 1/2 study of investigational agents with pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy (chemo) or lenvatinib in PD-1/L1 treatment-naïve advanced esophageal cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2023;41(4\_suppl):TPS487-TPS.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Tislelizumab (Tevimbra<sup>®</sup>) wird als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten angewendet (1).

#### Grundlagen der Erkrankung

Das Ösophaguskarzinom ist eine maligne Erkrankung der Speiseröhrenschleimhaut. Weltweit ist das Ösophaguskarzinom die elfthäufigste Krebsart und die siebthäufigste Ursache für Krebstodesfälle (2). Dabei entfallen 74,9 % der weltweit neu aufgetretenen Ösophaguskarzinomfälle und 74,0 % der weltweiten Todesfälle auf Asien (2). In der Europäischen Union (EU) und den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA) ist das Ösophaguskarzinom dagegen eine seltene Erkrankung. In Deutschland machen Krebserkrankungen des Ösophagus etwa 1,3 % aller Krebstodesfälle bei Frauen und 3,6 % aller Krebstodesfälle bei Männern aus (3). Männer erkranken in Deutschland somit etwa dreimal häufiger am Ösophaguskarzinom und mit durchschnittlich 68 Jahren (Bezugsjahr 2020) etwa vier Jahre früher als Frauen (3). An Position 16 unter den bösartigen Krebsneuerkrankungen und Position 13 unter den krebsbedingten Todesursachen kommt das Ösophaguskarzinom in Deutschland zwar selten vor, stellt jedoch aufgrund der hohen Sterblichkeit und der schlechten Prognose zum Zeitpunkt der Diagnose eine schwerwiegende Erkrankung dar (3-6).

#### Anatomie und Pathogenese

##### *Histologie*

Aufgrund der starken mechanischen Beanspruchung ist der Ösophagus auf der Innenseite mit einem mehrschichtig unverhornten Plattenepithel ausgekleidet, welches Bestandteil der Mucosa ist. Dieses gewährleistet Schutz vor Verletzung beim Schlucken größerer Speisestücke. Die weiteren Wandschichten, die von innen nach außen folgen, sind Submucosa, Muscularis propria und Adventitia (Abbildung 3-1) (7).

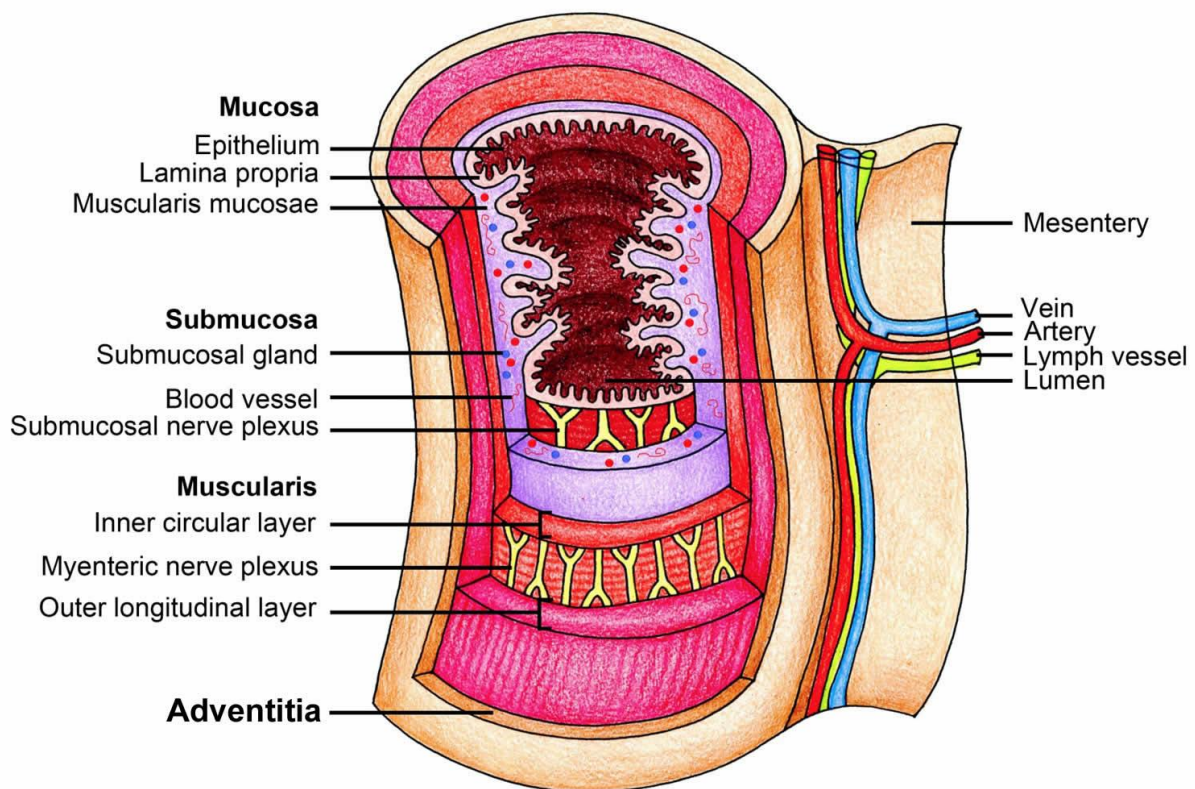


Abbildung 3-1: Schematische Querschnittsansicht des Ösophagus

Quelle: (8)

Im Gegensatz zum übrigen Gastrointestinaltrakt besitzt der Ösophagus, mit Ausnahme des intraperitoneal liegenden abdominalen Teils, keine Serosa, die als Barriere zwischen dem Ösophagus und den übrigen Strukturen im Brust- und Bauchraum fungiert (7, 9). Das Fehlen der Serosa erleichtert die Ausbreitung eines Tumors durch die Ösophaguswand in benachbarte Strukturen. Ein reichhaltiger Plexus von Lymphgefäßen umgibt die gesamte Länge des Ösophagus und ermöglicht die lymphatische Ausbreitung des Tumors in zervikale, mediastinale und obere abdominale Lymphknoten (7). Aufgrund des anatomischen Aufbaus des Ösophagus ist das Ösophaguskarzinom daher besonders anfällig für eine frühe Metastasierung (10). Am häufigsten treten Fernmetastasen in der Leber auf, gefolgt von distalen Lymphknoten, Lunge, Knochen und Gehirn (11).

Histologisch unterscheidet man beim Ösophaguskarzinom zwischen zwei dominierenden Formen, dem Adenokarzinom und dem Plattenepithelkarzinom (3, 12-14). Andere histologische Varianten, wie andere Karzinome, Ösophagusmelanome, Leiomyosarkome, Karzinoide und Lymphome, treten mit 1 % bis 3 % nur sehr selten auf (15-18). Im Gegensatz zum Adenokarzinom, welches sich ausgehend von den Drüsenzellen der Ösophagusschleimhaut bildet und fast ausschließlich im unteren Drittel des Ösophagus auftritt, entsteht das Plattenepithelkarzinom aus den flachen Epithelzellen, die den Ösophagus auskleiden (3, 15). Das Plattenepithelkarzinom kommt vorwiegend in den oberen zwei Dritteln des Ösophagus vor (15).

Das Plattenepithelkarzinom ist weltweit nach wie vor die häufigste Krebsart des Ösophagus und tritt insbesondere im sogenannten Esophageal Cancer Belt, der vom Iran bis nach Nord- und Zentralasien reicht sowie im Süden und Osten Afrikas vermehrt auf (Abbildung 3-2) (19). Demgegenüber entwickelt sich in den westlichen Industriestaaten das Adenokarzinom des Ösophagus rasch zur vorherrschenden Histologie unter den Ösophaguskarzinomen (6, 10, 20, 21). Diese Entwicklung zeigt sich auch in Deutschland, wo nach Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) das Plattenepithelkarzinom 41 % aller Krebserkrankungen des Ösophagus ausmacht, während der Anteil der Adenokarzinome in den letzten Jahren auf 47 % angestiegen ist (3). Mittlerweile erkranken Männer am Adenokarzinom mit einem Anteil von 51 % sogar häufiger als am Plattenepithelkarzinom (3). Trotz dieser Entwicklung kommt dem Plattenepithelkarzinom mit einem Anteil von über 40 % der Patienten mit Ösophaguskarzinom weiterhin große Bedeutung zu (3). Da das Anwendungsgebiet für Tislelizumab in dieser Indikation lediglich die Histologie des Plattenepithels umfasst, liegt der Fokus im Folgenden auf dem Plattenepithelkarzinom.

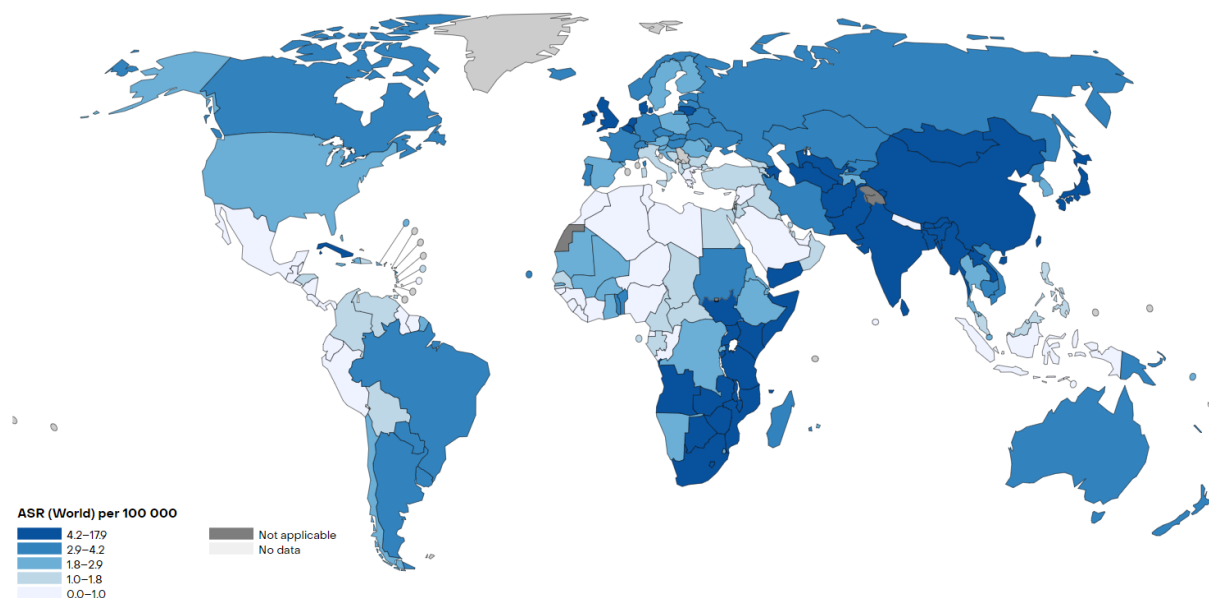


Abbildung 3-2: Altersstandardisierte Inzidenzraten (pro 100.000 Einwohner) weltweit für das Ösophaguskarzinom im Jahr 2022

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (22)

### *Molekularpathogenese*

Initiale mechanische Schädigungen, die zu einer Transformation des Epithels führen, sind typischerweise der Grund für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen (14). Es wird angenommen, dass die Pathogenese des Plattenepithelkarzinoms ein mehrstufiger Prozess ist, welcher sequenzielle histopathologische Veränderungen umfasst, die typischerweise Ösophagitis, Atrophie, leichte bis schwere Dysplasie, Carcinoma *in situ* und schließlich eine invasive Ausbreitung des Krebses beinhalten (23-25). Obwohl frühe Studien, die in Hochrisikogebieten durchgeführt wurden, nahelegten, dass die Ösophagitis ein Vorläufer des Plattenepithelkarzinoms ist, haben spätere Analysen gezeigt, dass die Ösophagitis allein unspezifisch ist und die Dysplasie die einzige Histopathologie ist, die die Entwicklung des Plattenepithelkarzinoms mit hoher Wahrscheinlichkeit vorhersagt (10, 26, 27). Dabei weisen Plattenepithelzellen im Stadium der Dysplasie Kernatypien und eine abnorme Reifung auf, durchdringen aber nicht die Basalmembran (23, 24).

Aus genomischer Sicht ist wenig über den Entwicklungsprozess von der Dysplasie zum Plattenepithelkarzinom bekannt, insbesondere darüber, wie und in welchem Stadium die wichtigsten karzinogenen Ereignisse stattfinden (23). Bisherige Studien weisen darauf hin, dass das Tumorsuppressorgen p53 bei einigen Patienten mit Dysplasie verändert ist (28-30). Ferner wurden genetische Aberrationen in Form von Kopienzahlveränderungen (Copy Number Alterations, CNA) in bestimmten Chromosomenregionen, wie Amplifikationen in 3q und 5p und Verluste in 3p, in einer kleinen Dysplasiekohorte festgestellt (23, 31). Das gesamte Spektrum der Mutationen und CNA bei Dysplasie ist jedoch nur unzureichend erforscht und die genomische Progression einer Dysplasie zum Tumor muss weiter charakterisiert werden (23). Verschiedene Studien konnten diverse genetische Mutationen beim Plattenepithelkarzinom identifizieren, die mit bestimmten zellulären Signalwegen wie Zellzyklus, Apoptose, Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA)-Reparaturmechanismen und Wachstumsfaktorrezeptoren in Verbindung stehen (30). Zudem zählen ein Allelverlust in p16 sowie die Amplifikation/Überexpression von Cyclin D1 zu häufig vorkommenden Mutationen (14, 30, 32). Des Weiteren kommen Allelverluste im Fragile Histidine Triad (FHIT)-Gen vor, welche dieses Tumorsuppressorgen inaktivieren. Das FHIT-Gen reagiert besonders empfindlich auf die Einwirkung chemischer Karzinogene (14, 33).

Auch wenn die chronische Entzündung des Ösophagus kein sicherer Prädiktor für ein Plattenepithelkarzinom ist, so können mäßige bis schwere Formen einer Ösophagitis die Entwicklung eines Ösophaguskarzinoms begünstigen, indem sie die zelluläre Signalweiterleitung und das Zellwachstum verändern und damit zur Entartung der Zellen führen (4, 25, 34-37).

### *Risikofaktoren*

Die Ätiologie des Plattenepithelkarzinoms ist multifaktoriell und die Hauptrisikofaktoren scheinen regional unterschiedlich zu sein (38). Regelmäßiges Tabakrauchen und vermehrter Alkoholkonsum sind nachweislich kausale Faktoren für ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und für die Mehrzahl der Fälle in Ländern mit hohem Pro-Kopf-Einkommen verantwortlich (39-41). So stellen Tabak- und Alkoholkonsum auch in Deutschland die Hauptrisikofaktoren für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus dar. Hierbei gilt, dass der schädliche Effekt verstärkt wird, wenn beide Faktoren in Kombination zusammen vorkommen (3, 6, 14, 42).

Weitere anerkannte und in deutschen Leitlinien aufgeführte Faktoren, die das Risiko eines Plattenepithelkarzinoms erhöhen, sind Tylosis, eine autosomal-dominante Dys-/Hyperkeratose der Füße und Hände, bei der bis zu 90 % der Patienten ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus entwickeln, Achalasie, eine Motilitätsstörung des Ösophagus und des Schließmuskels zwischen Ösophagus und Magen, Stenosen nach Verätzung mit Laugen oder Säuren, eine dosisabhängige Vorbestrahlung im Hals-/Thorax-Bereich sowie eine Vordiagnose von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich oder der Lunge (12, 14, 43-45).

In den Hochrisikogebieten für das Plattenepithelkarzinom, kommen andere Risikofaktoren maßgeblich zum Tragen, da in diesen Regionen Tabakrauchen und Alkoholkonsum verhältnismäßig unüblich sind und somit nur geringfügig zum Risiko für ein Plattenepithelkarzinom beitragen (38, 46-48). Zu den Risikofaktoren der Hochrisikogebiete für ein Plattenepithelkarzinom zählen Ernährungsmangel (z. B. niedriger Selengehalt), eine mögliche Mykotoxinkontamination von Lebensmitteln (z. B. eingelegtes Gemüse) sowie der Konsum von heißen Getränken und Lebensmitteln (z. B. Kaffee, Mate und Tee), Exposition gegenüber polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (z. B. aus der Verbrennung von Biomasse zum Kochen und Heizen), Opiumkonsum, Betelkautabakkonsum und das Trinken von ungereinigtem Wasser (38, 41, 49-62).

Ernährungsbedingte Ursachen haben als Risikofaktoren noch keinen Einzug in deutsche Leitlinien gehalten. Jedoch stellt die hohe Aufnahme von Obst und Gemüse eine anerkannte Präventionsmaßnahme zur Risikosenkung des Ösophaguskarzinoms dar (12, 14). Verschiedene Auswertungen von Fall-Kontroll-Studien, prospektiven Kohortenstudien und Meta-Analysen zeigten eine inverse Beziehung zwischen dem Verzehr von Obst und Gemüse und dem Risiko der Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus (12, 63, 64). Die Datenlage zum Verzehr von rotem Fleisch und Fleischerzeugnissen gilt noch als unsicher, so dass hierzu bisher keine Präventionsmaßnahme formuliert wurde (12, 65-68).



Es ist weiterhin unklar, ob die familiäre Häufung eines Ösophaguskarzinoms, z. B. bei der vererbten Form der Tylosis, durch gemeinsame Umweltrisikofaktoren oder genetische Faktoren ausgelöst wird (13). In welchem Ausmaß die Genetik eine Rolle bei der Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus spielt, ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht bekannt und bleibt Gegenstand aktueller Forschung (13). Die geografischen Unterschiede verdeutlichen jedoch, dass ethnische Zugehörigkeit, genetische Faktoren und der Lebensstil allesamt eine Rolle bei der Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms spielen (4).

### ***Diagnostik und Klassifikation***

#### *Diagnostik*

Zur Primärdiagnostik des Ösophaguskarzinoms gehört die Endoskopie, welche die wichtigste Methode bei der Diagnosestellung darstellt. Patienten mit sogenannten „Warn-“ oder „Alarmsymptomen“, wie neu aufgetretener Dysphagie, gastrointestinaler Blutung, rezidivierender Aspiration, rezidivierendem Erbrechen, Dyspepsie, Gewichtsabnahme und/oder Appetitlosigkeit, sollten sich einer frühzeitigen Endoskopie, der sogenannten Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD), unterziehen. Hierbei werden mittels hochauflösender Videoendoskopie Biopsien aller suspekten Läsionen entnommen. Die ÖGD besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität für den Nachweis von Neoplasien des oberen Gastrointestinaltrakts und dient daher als Standardverfahren zur Diagnosestellung. Vorteile der hochauflösenden ÖGD sind die direkte Visualisierung und Lokalisierung mit Größenangabe suspekter Läsionen, Entnahme von Biopsien, die Oberflächenanalyse identifizierter Veränderungen und die Einsatzmöglichkeit zusätzlicher optischer Verbesserungsverfahren (z. B. hochauflösende Endoskopie, Vergrößerungsendoskopie, Chromoendoskopie, computerbearbeitete virtuelle Chromoendoskopie, virtuelle Oberflächen-Kontrastverstärkung, endoskopische Verfahren unter Einsatz von künstlicher Intelligenz (Artificial Intelligence, AI)). Die Methode der ÖGD ist zudem breit verfügbar und mit einer Komplikationsrate einschließlich Sedierung von 0,1 % und einer Letalität von < 0,01 % sehr sicher (12, 14).

Zur erweiterten Diagnostik gehören die Chromoendoskopie (z. B. Lugol'sche Lösung) oder die computergestützten digitalen Verfahren (z. B. narrow-band-imaging, AI-Verfahren mit „deep learning“-Algorithmen), welche bei Risikopatienten für ein Ösophaguskarzinom (= anamnestisch Plattenepithelkarzinom des Munds/Nase/Rachens/Bronchial-Systems oder des Ösophagus) eingesetzt werden sollten und zur Verbesserung der Detektion von Dysplasien und Frühkarzinomen dienen (12, 14, 69).

Aufgrund der deutlichen Korrelation der Prognose des Ösophaguskarzinoms mit dem Tumor-Nodus-Metastasen (TNM)-Stadium ist eine möglichst exakte, prätherapeutische Stadienbestimmung (Staging) prognoserelevant und therapieentscheidend (12, 14, 70). Die Festlegung des Krankheitsstadiums und Abklärung der Behandlungsfähigkeit der Patienten sind die Ziele der Diagnostik. Vor allem die Invasionstiefe des Tumors (T-Kategorie) und dessen Lage zu benachbarten Strukturen sind hierbei besonders wichtig und können mittels Endosonographie genauer vorhergesagt werden. Aufgrund der hohen lokalen Ortsauflösung sowie der höchsten Treffsicherheit eignet sich die Endosonographie bestmöglich zur Beurteilung der lokalen Infiltrationstiefe (T-Kategorie) und ist zur Beurteilung von Metastasen in regionären Lymphknoten (N-Kategorie) bei Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus geeignet. Für die primäre Stadienbestimmung von Patienten mit neu diagnostiziertem Ösophaguskarzinom sollte eine Multidetektor-Computertomographie (MDCT) von Hals/Thorax und Abdomen (mit multiplanaren Rekonstruktionen und Wanddistension mit oralem negativem Kontrastmittel) durchgeführt werden. Zusätzlich sollte intravenös (i. v.) ein Kontrastmittel eingesetzt werden (14).

#### *TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung*

Für die Stadieneinteilung des Ösophaguskarzinoms erfolgt zunächst eine Bewertung auf Basis der Union for International Cancer Control (UICC)/American Joint Committee on Cancer (AJCC)-TNM-Kriterien (8. Auflage) nach Größe bzw. Ausbreitung des Primärtumors (T), Anzahl mit Metastasen befallener Lymphknoten (N) und vorhandener Fernmetastasen (M) (Tabelle 3-1) (71). Auf dieser Grundlage lässt sich das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in die klinischen Stadien 0 bis IV nach UICC klassifizieren (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-1: UICC-TNM-Klassifikation des Ösophaguskarzinoms

| <b>Klassifikation</b> | <b>Tumor</b>  |
|-----------------------|---|
| <b>T: Primärtumor</b> |   |
| TX                    | Primärtumor kann nicht beurteilt werden   |
| T0                    | Kein Anhalt für Primärtumor   |
| Tis                   | Carcinoma <i>in situ</i>  |
| T1                    | Tumor infiltriert die Lamina propria oder Muscularis mucosae oder Submucosa     |
| T1a                   | Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis mucosae                        |
| T1b                   | Tumor infiltriert Submucosa   |
| T2                    | Tumor infiltriert Muscularis propria  |
| T3                    | Tumor infiltriert Adventitia  |
| T4                    | Tumor infiltriert Nachbarstrukturen   |
| T4a                   | Tumor infiltriert Pleura, Perikard, Vena azygos, Zwerchfell oder Peritoneum     |
| T4b                   | Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea |

| Klassifikation   | Tumor   |
|--|---|
| <b>N: regionäre Lymphknoten</b>  |   |
| NX   | Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden |
| N0   | Keine regionären Lymphknotenmetastasen              |
| N1   | Metastasen in 1 – 2 regionären Lymphknoten          |
| N2   | Metastasen in 3 – 6 regionären Lymphknoten          |
| N3   | Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten    |
| <b>M: Fernmetastasen</b>   |   |
| M0   | Keine Fernmetastasen                                |
| M1   | Fernmetastasen                                      |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quellen: (12, 14) |   |

Tabelle 3-2: Klinische Stadieneinteilung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus nach UICC 2018

| Stadium  | T        | N       | M  |
|--|----------|---------|----|
| 0  | Tis      | N0      | M0 |
| I  | T1       | N0, N1  | M0 |
| II   | T2       | N0, N1  | M0 |
|  | T3       | N0      | M0 |
| III  | T1, T2   | N2      | M0 |
|  | T3       | N1, N2  | M0 |
| IV A   | T4a, T4b | Jedes N | M0 |
|  | Jedes T  | N3      | M0 |
| IV B   | Jedes T  | Jedes N | M1 |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quellen: (12, 14) |          |         |    |

Die Therapieentscheidung richtet sich primär nach der Größe des Primärtumors (T-Kategorie) sowie dem Vorliegen von Fernmetastasen (M-Kategorie). Ein Lymphknotenbefall geht sekundär in die Therapiealgorithmen ein (14).

#### *Histologische Bestimmung der PD-L1-Expression*

Die histologische Bestimmung der Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1)-Expression auf den Tumorzellen und den tumorinfiltrierenden Immunzellen ist von großer Bedeutung für die Wahl der Therapie und die Vorhersage des Therapieansprechens beim Ösophaguskarzinom. Gemäß den Leitlinien der DGHO sowie der AWMF wird für Patienten vor Einleitung einer palliativen Systemtherapie die Bestimmung der PD-L1-Expression als prädiktiver Faktor für eine Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor empfohlen (12, 14).

Die PD-L1-Expression kann mit unterschiedlichen immunhistochemischen Analysemethoden bestimmt werden. Manuelle PD-L1-Bewertungsalgorithmen lassen sich im Allgemeinen in zwei Kategorien einteilen: Zellzählung und visuelle Schätzung. Die Zellzählung bezieht sich entweder einzeln auf die PD-L1-positiven Tumorzellen bezogen auf die Gesamtzahl der Tumorzellen (Tumor Proportion Score, TPS) bzw. die PD-L1-positiven tumorinfiltrierenden Immunzellen bezogen auf die Fläche (Immune Cell (IC)-Score) oder kombiniert beide Zelltypen bezogen auf die Gesamtzahl der Tumorzellen (Combined Positive Score, CPS). Die Zellzählung kann zeitaufwendig sein und entspricht nicht der Praxis der Pathologie, die klassischerweise einen auf Mustererkennung und visueller Schätzung basierenden Ansatz verwendet. Eine zeitsparende und einfachere Methode zur Bestimmung der PD-L1-Expression ist der Tumor Area Positivity (TAP)-Score. Der TAP-Score wird durch visuelle Schätzung der Fläche der PD-L1-positiven Tumor- und Immunzellen im Verhältnis zur gesamten Tumorfläche bestimmt.

Eine aktuelle Validierungsstudie zeigt, dass der TAP-Score eine hohe Reproduzierbarkeit und eine starke Übereinstimmung zum CPS aufweist. Bei der Bewertung von Tumorgewebeproben hinsichtlich der PD-L1-Expression konnte eine hohe Replizierbarkeit der Ergebnisse zwischen verschiedenen Pathologen gezeigt werden (Gesamtübereinstimmung bei 95 % bis 100 %) (72). In dieser Studie wurde ein Set von 52 Tumorproben, die von Patienten mit Adenokarzinomen des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs sowie ösophagealen Plattenepithelkarzinomen stammten, untersucht. Bei diesen lag die Übereinstimmung zwischen dem TAP-Score mit einem Schwellenwert von 1 % bzw. 5 % im Vergleich zum CPS mit dem Schwellenwert von eins insgesamt bei 96,2 % bzw. 92,3 %. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass mit einem TAP-Score von  $\geq 1$  % bzw.  $\geq 5$  % die gleiche Patientenpopulation identifiziert werden kann wie bei der Verwendung eines CPS von  $\geq 1$ , jedoch mit einem erheblich geringeren Zeitaufwand bei der Verwendung der TAP-Methode (72).

### ***Symptomatik und klinischer Verlauf***

Da es in Deutschland keine Früherkennungsalgorithmen gibt, erfolgt die Diagnosestellung des Ösophaguskarzinoms häufig spät (14). Oftmals liegt bereits eine lokoregionäre oder sogar metastasierte Ausbreitung vor (19, 73). In Deutschland wird nur knapp jeder dritte Tumor in einem frühen Stadium (Stadium I/II) diagnostiziert (Abbildung 3-3) (3).

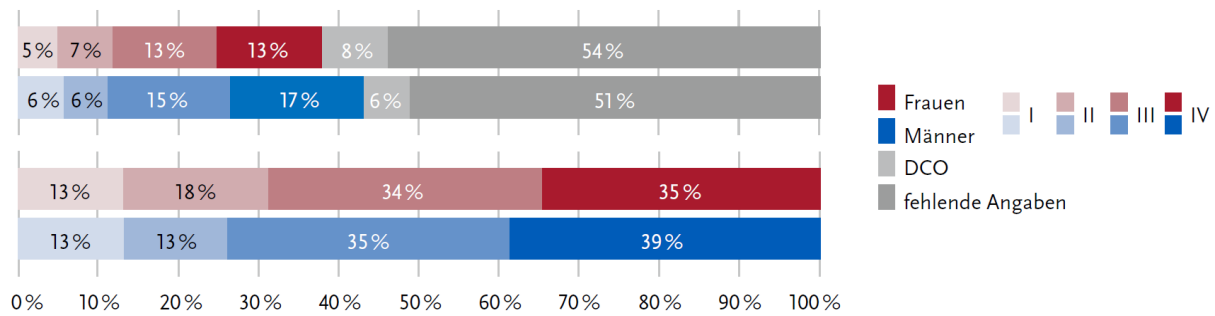


Abbildung 3-3: Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht, ICD-10 C15, Deutschland 2019 bis 2020

Obere Abbildung: Inklusive fehlender Angaben und Fälle, für die nur eine Sterbeurkunde vorlag. Untere Abbildung: Nur gültige Werte.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (3)

### Erkrankungssymptomatik

Das Auftreten von Frühkarzinomen des Ösophagus verläuft häufig symptomlos (10, 14). Erst bei lokal fortgeschrittenen Tumoren mit Verlegung von ca. zwei Dritteln des Ösophaguslumens oder bei metastasierten Karzinomen treten Symptome wie Dysphagie oder Odynophagie, rezidivierendes Erbrechen oder Übelkeit, Appetitlosigkeit, frühes Sättigungsgefühl, Gewichtsverlust oder Asthenie, thorakale Schmerzen sowie gastrointestinale Blutungen oder Anämie auf (14). Präsentiert sich ein Patient mit einer Dysphagie, liegt in der Regel bereits ein lokal fortgeschrittener Tumor der Klassifikation T3 vor (10, 74) (Tabelle 3-1).

### Begleiterscheinungen und Langzeitfolgen

Neben den krankheitsbedingten Symptomen führt auch die Therapie in Form von Operation, Chemotherapie und/oder Strahlentherapie zu erheblichen gesundheitlichen Einschränkungen und Folgeerscheinungen. Zu den somatischen Folgestörungen gehören beispielsweise Gewichtsabnahme bis zur Tumorkachexie, postoperative Maldigestion, Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie und allgemeine Schwäche bis hin zu einem Fatigue-Syndrom mit chronischem Verlauf (14). Bei 79 % der Patienten mit Ösophaguskarzinom besteht eine Unterernährung. Dadurch repräsentieren diese Patienten eine Gruppe von Krebspatienten, die am stärksten von Mangelernährung betroffen ist (75). Patienten mit Ösophaguskarzinom stellen eine außerordentliche therapeutische Herausforderung dar, da sie nicht nur aufgrund der fortgeschrittenen Erkrankung mangelernährt sind, sondern sich der Ernährungszustand während der präoperativen Therapie häufig verschlechtert. Darüber hinaus können die Nebenwirkungen der perioperativen Chemotherapie auf den Magen-Darm-Trakt und das Immunsystem die allgemeine Konstitution des Patienten sogar verschlechtern (76).

Nicht nur Chemotherapie-assoziierte Übelkeit und Erbrechen, Durchfall, Mundtrockenheit, veränderte Geschmacks- und Geruchswahrnehmung, sondern auch psychosomatische Faktoren im Zusammenhang mit der Krankheitsbewältigung können zu einer verminderten Nährstoffaufnahme beitragen (76, 77). Zudem wurde bei unterernährten Patienten eine erhöhte Chemotherapie-assoziierte Toxizität beschrieben, die auf eine verminderte Konzentration von Plasmaproteinen zurückzuführen ist (76, 78). Die Behandlung palliativer oder inoperabler Patienten kann sogar noch schwieriger sein, da die Obstruktion der Ösophaguspassage in den meisten Fällen irreversibel ist und daher besondere Aspekte der Ernährung berücksichtigt werden müssen (75, 76).

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet haben bereits mindestens eine Chemotherapie durchgemacht und durch die krankheits- und behandlungsassoziierten Einschränkungen eine Minderung ihrer Lebensqualität erfahren. Zudem befinden sie sich in einer palliativen Behandlungssituation. Eine kurative Intention besteht in diesem Stadium der Erkrankung nicht mehr. Das Wissen um die schlechten Überlebensaussichten gepaart mit den krankheits- und behandlungsbedingten Nebenwirkungen gehen mit starken psychischen Belastungen einher, die sich auch auf die berufliche Situation und soziale Interaktionen niederschlagen können (12, 14). Aufgrund dessen sind gezielte rehabilitative Maßnahmen erforderlich, die möglichst zügig nach Abschluss der Primärtherapie erfolgen sollten (14).

### ***Therapiemaßnahmen in Deutschland***

Die Therapiestruktur ist in der Indikation Ösophaguskarzinom komplex. Daher sollten Empfehlungen immer im Rahmen einer Tumorkonferenz interdisziplinär diskutiert und entschieden werden (14). Grundlage für die Therapieentscheidung sollen Ergebnisse zu Stadieneinteilung, Komorbiditäten, Ernährungsstatus und Patientenpräferenz sein (12). Der Allgemeinzustand bei Diagnosestellung ist bei vielen Patienten reduziert. Insbesondere beim Plattenepithelkarzinom tritt häufig eine schwere Mangelernährung auf (14). Daher sollte die ernährungsmedizinische Versorgung von Patienten mit Ösophaguskarzinom ein integraler Bestandteil der onkologischen Diagnostik, Therapie und Nachsorge sein und eine interdisziplinäre Aufgabe darstellen (12, 19).

Ein Tumor, der lokalisiert ist und keine Fernmetastasen aufweist, wird mit dem Ziel der Heilung behandelt, was einen multimodalen Ansatz aus Chemotherapie, Strahlentherapie und Operation umfasst (kurativer Therapieansatz). Patienten, bei denen die multimodale Behandlung versagt hat oder bei denen Metastasen vorliegen, werden in palliativer Absicht behandelt (palliativer Therapieansatz). Hierbei kommen in Deutschland systemische Chemotherapien zum Einsatz, die bei Vorliegen erhöhter PD-L1-Expression mit Immuncheckpoint-Inhibitoren kombiniert werden. Für die Zweitlinienbehandlung und nachfolgende Therapielinien stehen Nivolumab (nur für Patienten nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie), Taxane, Irinotecan und BSC (bei Patienten, für die eine andere Therapieoption nicht mehr in Betracht kommt) als weitere Therapieoptionen zur Verfügung (12, 14). Die Therapieansätze zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus werden im Weiteren detaillierter beschrieben.

### *Kurativer Therapieansatz*

Oberflächliche Plattenepithelkarzinome der Kategorie T1 werden mittels endoskopischer chirurgischer Resektion entfernt. Ab der Kategorie T2, insbesondere bei Verdacht auf oder Nachweis von Lymphknotenmetastasen, kann der Einsatz multimodaler Therapiekonzepte erwogen werden. Hierbei steht ergänzend zur kurativ intendierten Resektion eine neoadjuvante oder präoperative Radiochemotherapie zur Verfügung. Bei operablen Patienten, die lokal fortgeschrittene Tumoren der Kategorie T3 oder T4 aufweisen, wird standardmäßig eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit anschließender chirurgischer Resektion empfohlen. Als Kombinationspartner für die neo-/adjuvante Radiochemotherapie haben sich neben dem ursprünglichen Standard aus Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) auch Carboplatin und Paclitaxel oder Cisplatin und Docetaxel etabliert (12, 14).

Die definitive Radiochemotherapie ist eine Therapiealternative bei Tumoren, die nach interdisziplinärer Diskussion als nicht resektabel angesehen werden und für Patienten, die als funktionell inoperabel gelten oder eine operative Therapie ablehnen (14). Für die definitive Radiochemotherapie gelten Kombinationen aus Cisplatin und 5-FU oder aus Oxaliplatin und 5-FU mit Folinsäure (FOLFOX) als gleichwertig (14, 79). Auch Carboplatin und Paclitaxel oder Cisplatin und Paclitaxel werden zunehmend eingesetzt (14).

Für die Kategorien T2 bis T4 mit pathologischer Resterkrankung nach vorangegangener neoadjuvanter Radiochemotherapie und R0-Resektion empfehlen die Onkopedia-Leitlinie der DGHO und die S3-Leitlinie nun auch den adjuvanten Einsatz von Nivolumab (12, 14).

### *Palliativer Therapieansatz*

Das Ziel einer palliativen Behandlung ist, das Überleben zu verlängern und durch Linderung der Krankheitssymptome die Lebensqualität möglichst lang zu erhalten (12, 14). Klinische Studien in der Indikation Plattenepithelkarzinom des Ösophagus haben gezeigt, dass bei Vorliegen einer erhöhten PD-L1-Expression des Tumors eine Kombination der fluoropyrimidin- und platinhaltigen Chemotherapie mit Pembrolizumab (CPS  $\geq$  10) oder Nivolumab bzw. die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab (TPS  $\geq$  1 %) in der Erstlinie mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens einhergeht (80-84). Aufgrund dieser positiven Studienergebnisse für Immuncheckpoint-Inhibitoren empfehlen deutsche Leitlinien seit dem Jahr 2022 vor Einleitung einer palliativen, systemischen Erstlinientherapie die Bestimmung des PD-L1-Status als prädiktiven Faktor für den Einsatz eines Immuncheckpoint-Inhibitors (12, 14, 85).

### *Palliative Erstlinientherapie*

Für die palliative Erstlinienbehandlung des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus empfehlen die AWMF und die DGHO bei niedriger PD-L1-Expression (CPS < 10 und TPS < 1 %) eine fluoropyrimidin- und platinhaltige Chemotherapie ohne Immuncheckpoint-Inhibitor (12, 14). In der S3-Leitlinie wird ebenso ein Taxan, wie Paclitaxel oder Docetaxel, als möglicher Kombinationspartner zum Platinderivat zur Wahl gestellt (12). Darüber hinaus stellt die palliative Chemotherapie auch für lokal fortgeschrittene Ösophaguskarzinome, bei denen weder eine Resektion noch eine Strahlentherapie durchgeführt werden kann, eine Behandlungsoption in der Erstlinie dar. Die Standardchemotherapie für die Erstlinienbehandlung des Plattenepithelkarzinoms setzt sich aus einer platinhaltigen Substanz, entweder Cisplatin oder Oxaliplatin, und 5-FU zusammen. Anstelle von Cisplatin/5-FU ist eine Behandlung mit FOLFOX, welche vermutlich die gleiche Wirksamkeit, jedoch eine geringere Toxizität besitzt, empfohlen. Allerdings liegen hierfür keine vergleichenden Daten vor. Die Behandlung mit Capecitabin anstelle von 5-FU wird aufgrund häufig vorliegender Dysphagie eher selten eingesetzt (14).

Seit dem Jahr 2022 empfehlen deutsche Leitlinien bei hoher PD-L1-Expression (CPS  $\geq$  10 bzw. TPS  $\geq$  1 %) den Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren in der palliativen Erstlinientherapie des Ösophaguskarzinoms mit Plattenepithelhistologie. Über die deutschen Leitlinien hinweg herrscht Konsens, dass bei hoher PD-L1-Expression Pembrolizumab (CPS  $\geq$  10) bzw. Nivolumab (TPS  $\geq$  1 %) in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinhaltigen Chemotherapie zum Einsatz kommt. Alternativ empfehlen beide Leitlinien bei einem TPS  $\geq$  1 % die Kombination Nivolumab/Ipilimumab als alleinige Immuntherapie (12, 14).

### *Palliative Zweitlinientherapie*

Vor der Überarbeitung der S3-Leitlinie im Jahr 2022 sprach die AWMF lediglich eine Kann-Empfehlung für eine Zweitlinientherapie des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms ohne kurative Aussichten aus, da keine belastbaren Daten mit hoher Evidenzgüte für die Wirksamkeit einer Zweitlinien-Chemotherapie existierten (85, 86). Nun benennt die aktuell gültige Leitlinienfassung aus dem Jahr 2023 für dieselbe Patientengruppe aufgrund des Vorliegens neuer Evidenz eine Therapie mit Empfehlungsgrad B. Die empfohlene Zweitlinientherapie lautet Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor, sofern zuvor eine 5-FU- und platinbasierte Kombinationschemotherapie und keine Immuntherapie durchgeführt worden ist (12, 87). Weiterhin werden andere Substanzen, wie Taxane, Platinderivate, Irinotecan oder Mitomycin C, in der S3-Leitlinie als Therapieoptionen in den Zweit- und Folgetherapielinien benannt (12).



Gemäß Onkopedia-Leitlinie der DGHO hängt die Therapiewahl für die Zweitlinie maßgeblich von der Erstlinienbehandlung ab. Kam in der Erstlinie die Kombination aus Chemotherapie und Immuncheckpoint-Inhibitor zum Einsatz und liegt diese mehr als drei Monate zurück, sollte die Erstlinientherapie wiederholt werden. Bei einer Zweitlinienbehandlung, die innerhalb von drei Monaten nach Erstlinientherapie erfolgt, stehen Taxane oder BSC (bei Patienten, für die eine andere Therapieoption nicht mehr in Betracht kommt) als Therapieoptionen zur Auswahl. Patienten, die in der Erstlinie eine systemische Chemotherapie aus Platin und Fluoropyrimidin erhalten haben und deren Erstlinientherapie mehr als drei Monate zurückliegt, können zwischen der Wiederholung der Erstlinientherapie oder einer Therapie mit Tislelizumab oder Nivolumab wählen. Liegt die Erstlinienbehandlung weniger als drei Monate zurück, rät die DGHO zu einer Behandlung mit Tislelizumab oder Nivolumab. Erfahren die Patienten eine Progression, kommen Taxane, wie Paclitaxel oder Docetaxel, oder BSC für die weitere Behandlung zum Einsatz (14). Dem Wirkstoff Irinotecan wird eine prinzipielle Wirksamkeit in späteren Therapielinien zugewiesen (14).

Zusammenfassend kommen gemäß deutscher Leitlinienempfehlungen nur wenige Therapieoptionen in der palliativen Zweitlinientherapie in Betracht. Beide Fachgesellschaften empfehlen bei vorangegangener fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie die Gabe von Immuncheckpoint-Inhibitoren unter anderem Nivolumab (12, 14). Darüber hinaus stellen Taxane, wie Paclitaxel und Docetaxel, sowie Irinotecan weitere medikamentöse Therapieoptionen im Anwendungsgebiet dar (12).

### ***Internationale Therapieempfehlungen***

Internationale Leitlinien für die Indikation Ösophaguskarzinom, die besondere Beachtung auf EU-Ebene und auf US-Ebene finden, sind die Leitlinie der ESMO bzw. die Leitlinie des NCCN (88, 89).

Die ESMO-Leitlinie 2022 unterteilt für die Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Ösophaguskarzinoms mit Plattenepithelhistologie analog zu deutschen Leitlinien nach hoher (CPS  $\geq 10$  oder TPS  $\geq 1$  %) und niedriger/negativer PD-L1-Expression (CPS  $< 10$  oder TPS  $< 1$  %). Für Patienten mit niedrigem/negativem PD-L1-Wert empfiehlt die ESMO nach einer fluoropyrimidin- und platinhaltigen Erstlinientherapie in der Zweitlinie eine Behandlung mit Nivolumab. Erfahren die Patienten eine Progression, sind Taxane oder Irinotecan weitere Behandlungsmöglichkeiten. Letztere sind in der Zweitlinie als Therapieoptionen für Patienten mit hoher PD-L1-Expression beschrieben, da diese Patienten in der Erstlinie bereits die Behandlung mit einem PD-1-Inhibitor in der Regel ausgeschöpft haben. In Ländern, in denen eine Zulassung besteht, wird für Patienten mit hoher PD-L1-Expression (CPS  $\geq 10$ ) auch Pembrolizumab als Zweitlinienoption für Patienten, die zuvor keine Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor erhalten haben, aufgeführt (88). Jedoch liegt für Pembrolizumab in der Zweitlinienbehandlung keine Zulassung für Deutschland und dem weiteren europäischen Raum vor.

Die NCCN-Leitlinie 2024 (Version 4) empfiehlt für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Ösophaguskarzinom mit Plattenepithelhistologie in der Zweitlinie eine Therapie mit Nivolumab und, sofern eine erhöhte PD-L1-Expression ( $CPS \geq 10$ ) vorliegt, mit Pembrolizumab. In der EU hat Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet bisher keine Zulassung erhalten. Tislelizumab wird in der NCCN-Leitlinie zur Behandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie mit Kategorie 1 empfohlen. Darüber hinaus stellen Taxane, Irinotecan in Monotherapie sowie Irinotecan mit verschiedenen Kombinationspartnern (5-FU, Cisplatin oder Docetaxel) Behandlungsalternativen für Patienten mit gutem Allgemeinzustand in der Zweitlinie dar (89).

Der Vergleich deutscher und internationaler Leitlinien zeigt eine Übereinstimmung in der Empfehlung von Nivolumab und Taxanen als Behandlungsstandard für das Ösophaguskarzinom mit Plattenepithelhistologie in der Zweitlinie. Darüber hinaus sehen die internationalen Leitlinien der ESMO und des NCCN neben den Taxanen auch Irinotecan, allein oder mit Kombinationspartnern, als gleichwertige Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet an. Aufgrund der fehlenden Zulassung in der EU spielt Pembrolizumab in Deutschland hingegen keine Rolle in der Versorgung.

### ***Prognose***

Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten von Männern und Frauen mit Ösophaguskarzinom liegen bei 24 % bzw. 25 %, wodurch diese Erkrankung zu den Krebserkrankungen mit ungünstigen Überlebensaussichten gehört (3). Die schlechte Prognose ist histologieunabhängig und trifft auf alle Formen des Ösophaguskarzinoms gleichermaßen zu (90, 91). Je später der Tumor entdeckt wird, d. h. je fortgeschrittener das Stadium ist, desto rapider sinken die Überlebenschancen. Im Stadium IV liegt das relative 5-Jahres-Überleben nur noch bei etwa 2 % bis 3 % (Abbildung 3-4).

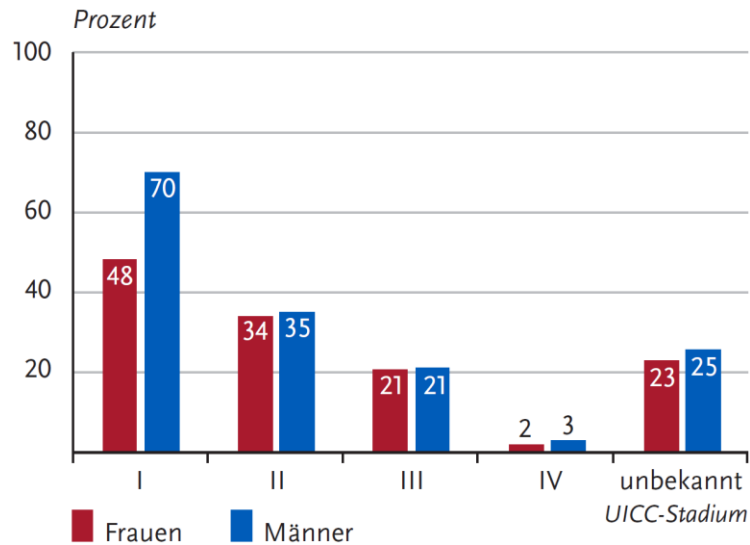


Abbildung 3-4: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (7. Auflage TNM) und Geschlecht, ICD-10 C15 (Bösartige Neubildung des Ösophagus), Deutschland 2016 bis 2018

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (92)

Die Prognose beim Ösophaguskarzinom ist stadienunabhängig und insbesondere im ersten Jahr nach Diagnose ungünstig (14). Die absoluten und relativen Überlebensraten innerhalb der ersten zehn Jahre nach Diagnose sind in Abbildung 3-5 dargestellt. Hinsichtlich des Überlebens sind die Unterschiede zwischen den Geschlechtern nur gering und ungefähr 50 % der Patienten versterben innerhalb des ersten Jahres nach der Diagnose. Ab dem fünften Jahr nach der Diagnose ist zu erkennen, dass sich der Abstand zwischen absoluter und relativer Überlebensrate vergrößert und die relativen Überlebensraten nur noch wenig sinken. Obwohl nach etwa fünf Jahren deutlich weniger krebbedingte Sterbefälle auftreten, erreichen die relativen Überlebensraten nie einen komplett parallelen Verlauf zur x-Achse, was zeigt, dass auch nach acht bis zehn Jahren noch krebbedingte Sterbefälle auftreten (14).

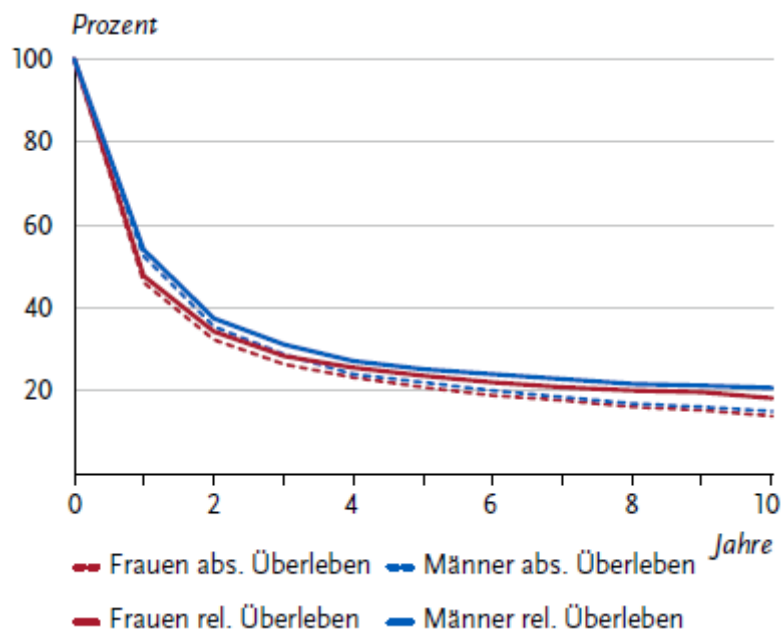


Abbildung 3-5: Absolute und relative Überlebensraten des Speiseröhrenkrebses (ICD-10 C15: Bösartige Neubildung des Ösophagus)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (3)

Insgesamt ist die Prognose des Ösophaguskarzinoms sehr schlecht. Das liegt daran, dass es sehr früh zu einer lymphatischen und vaskulären Tumorausbreitung kommt und ein deutlich erhöhtes Risiko für eine lymphatische Ausbreitung ab der Infiltration der tiefen Submucosa besteht (12, 14, 93). Daher sind das klinische Stadium nach TNM-Klassifikation, die Tumorklassifikation und eine mögliche Lymphgefäß-/Veneninvasion des Tumors wichtige prognostische Faktoren (12, 14).

### Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie (1). 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 (siehe Abschnitt 3.2.4).

Im Anwendungsgebiet von Tislelizumab ist der Therapieansatz palliativ. Aufgrund der fortgeschrittenen Erkrankung steht die Verlängerung des Überlebens unter bestmöglicher Aufrechterhaltung der Lebensqualität bei gleichzeitiger bestmöglicher Vermeidung von Nebenwirkungen im Vordergrund (12).

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

#### Therapieziele

Ösophaguskarzinome sind in Deutschland selten, die Inzidenz lag im Jahr 2021 bei 9,3 pro 100.000 Einwohner und die 5-Jahres-Prävalenz lag 2019 bei 15,5 pro 100.000 Einwohner (94). Beim Ösophaguskarzinom handelt es sich um eine schwerwiegende onkologische Erkrankung, die mit einer schlechten Prognose assoziiert ist (3, 4, 6). Die Diagnosestellung eines Ösophaguskarzinoms erfolgt oftmals spät, wenn bereits eine lokoregionäre oder gar metastasierte Ausbreitung vorliegt (19, 73). In Deutschland wird nur knapp jeder dritte Tumor in einem frühen Stadium (Stadium I/II nach UICC) diagnostiziert (3). Ungefähr 50 % der Patienten versterben innerhalb des ersten Jahres nach der Diagnosestellung (14). Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt in der Indikation bei lediglich 25 % (3). Je fortgeschrittener die Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose ist, desto drastischer sinken die Überlebenschancen. Für Patienten, die im Stadium IV diagnostiziert werden, sinkt das 5-Jahres-Überleben je nach Geschlecht auf 2 % bzw. 3 % (92). Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet haben keine Aussicht mehr auf Heilung. Für diese Patientenpopulation stehen lediglich palliative Therapieoptionen zur Verfügung.

Der Fokus einer palliativen Behandlungssituation liegt in der Verlängerung des Gesamtüberlebens unter bestmöglicher Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei gleichzeitiger bestmöglicher Vermeidung von Nebenwirkungen (12). Damit dies gelingt, müssen Krankheitssymptome gelindert und das Auftreten neuer sowie die Verschlechterung bestehender Symptome verzögert werden. Insbesondere in einer palliativen Behandlungssituation kommt dem Erhalt der Lebensqualität ein hoher Stellenwert zu. Hierbei gewinnen die therapiebegleitenden Nebenwirkungen an Bedeutung, da sie die gesundheitsbezogene Lebensqualität maßgeblich beeinflussen. Daher sollten zukünftige innovative Therapieoptionen neben einer Verlängerung des Überlebens ein sicheres und verträgliches Nebenwirkungsprofil aufweisen.

## **Therapieempfehlungen und therapeutischer Bedarf**

Lange Zeit standen für das vorliegende Anwendungsgebiet ausschließlich Chemotherapien zur Verfügung, deren Evidenz sich hinsichtlich einer Verlängerung des Gesamtüberlebens lediglich auf Phase-II-Studien mit kleinen Stichprobengrößen stützte oder von anderen Indikationen im Sinne eines Evidenztransfers abgeleitet wurde (95). Im Jahr 2020 erfolgte mit Nivolumab die erste Zulassung einer Immuntherapie für Patienten mit nicht resezierbarem, fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in der Zweitlinie (nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie) (96). In den Jahren 2021 und 2022 folgten für Nivolumab und Pembrolizumab Zulassungen in der Erstlinie (80-82). Daraus ergab sich eine deutliche Verbesserung der Behandlungsaussichten der Patienten mit Ösophaguskarzinom. Das Gesamtüberleben der Patienten konnte verlängert und die Verträglichkeit der Therapie verbessert werden (83, 84). Diese positiven Ergebnisse bedingten im Jahr 2022 eine grundlegende Überarbeitung der deutschen Leitlinienempfehlungen. Diese Änderungen betrafen insbesondere die Erstlinienbehandlung der Patienten in Stadium IV, hatten jedoch auch Implikationen für die Zweitlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus (12, 14, 85).

### ***Therapeutischer Bedarf im Anwendungsgebiet***

Der Leidensdruck von Patienten mit Ösophaguskarzinom ist hoch. Häufig wird die Erkrankung erst spät entdeckt und die 1- bzw. 5-Jahres-Überlebensraten sind vergleichsweise gering (3). Im Regelfall schreitet die Erkrankung rasch voran und die Verschlechterung der Symptome und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität belasten die Betroffenen stark. Gerade Patienten im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium leiden unter einer hohen krankheits- und behandlungsbedingten Symptomlast. Typische beeinträchtigende Krankheitssymptome sind Dysphagie oder Odynophagie, rezidivierendes Erbrechen oder Übelkeit, Appetitlosigkeit, frühes Sättigungsgefühl, Gewichtsverlust oder Asthenie, thorakale Schmerzen und gastrointestinale Blutung oder Anämie (14). Darüber hinaus kann es bei Patienten, die sich in Zweitlinienbehandlung befinden, zu Metastasierungen und zu Blutungen am Tumorherd kommen. Ein chronischer Blutverlust resultiert üblicherweise in einer Anämie, wodurch die Patienten Schwäche, Blässe, Benommenheit und blutigen Stuhl aufweisen (97). Kommen systemische Chemotherapien zum Einsatz, kann eine kumulative Toxizität der angewendeten Chemotherapien die Symptomatik deutlich verschlechtern und den Leidensdruck der Patienten erhöhen (98). Ein wichtiges Thema, mit dem die Patienten über die gesamte Therapie hinweg konfrontiert sind, ist die eingeschränkte Nahrungsaufnahme. So sind 79 % der Patienten mit Ösophaguskarzinom unterernährt (75). Die fehlende Aussicht auf Heilung führt zusätzlich zu einer erheblichen psychischen Belastung. Das therapeutische Ziel in der vorliegenden palliativen Behandlungssituation ist daher neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens vor allem die Linderung der Krankheitssymptome, das Hinauszögern weiterer Symptome sowie die bestmögliche Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (12, 14).

Betrachtet man die Zweitlinienbehandlung, so gab es in Deutschland bis zur Zulassung von Tislelizumab mit Nivolumab nur einen zugelassenen PD-1-Inhibitor, der lediglich in einer Teilpopulation des Anwendungsgebiets von Tislelizumab (Vorbehandlung mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie) zugelassen ist (99). Patienten, die nicht in das Anwendungsgebiet von Nivolumab fallen oder für die Bedarf an einer Therapiealternative besteht, können mit Taxanen und Irinotecan im Off-Label Use behandelt werden (100, 101). Folglich stehen den Patienten für eine Zweitlinienbehandlung nur wenige Therapieoptionen zur Verfügung. Der Behandlungsstandard ist in der Zweitlinie nach wie vor patientenindividuell und erfolgt nach ärztlichem Ermessen. Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und den ungünstigen Überlebensaussichten besteht demzufolge in dieser Indikation weiterhin ein hoher Bedarf nach neuen wirksamen und sicheren Arzneimitteln, die die Prognose der Patienten mit Ösophaguskarzinom maßgeblich verbessern. Hierzu können Wirkstoffe mit verbesserter PD-L1-Blockade und einem breiteren Anwendungsgebiet, wie Tislelizumab, einen wichtigen Beitrag leisten.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Tislelizumab**

Lange Zeit standen keine effektiven, in der Indikation validierten Therapieoptionen für Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie zur Verfügung. Mit der Zulassung immunonkologischer Therapieansätze in diesem Anwendungsgebiet, seit dem Jahr 2020 in Form von Nivolumab und in den USA seit 2019 auch in Form von Pembrolizumab, haben sich die Behandlungsmöglichkeiten für diese Patienten verbessert und wurden durch die Zulassung von Tislelizumab erweitert (14, 85, 88, 89, 102). Im Gegensatz zu konventionellen systemischen Chemotherapien, die ihre Wirkung unmittelbar auf die Krebszellen ausüben, (re-)aktivieren immunonkologische Therapieansätze die natürlichen Fähigkeiten des körpereigenen Immunsystems, die Tumorzellen zu erkennen und zu zerstören (103, 104). Wie in Modul 2 A beschrieben, löst die PD-L1-Expression maligner Tumoren eine sogenannte „Immunbremse“ aus, die die Antitumoraktivität hemmt und damit das Tumorwachstum begünstigt. PD-1-Inhibitoren lösen diese „Immunbremse“, so dass T-Zellen ihre Fähigkeit, an Tumorantigenen auf Tumorzellen zu binden und diese zu eliminieren, aufrechterhalten können (105-107).

Tislelizumab weist gegenüber den etablierten PD-1-Inhibitoren wie Pembrolizumab und Nivolumab einige Unterscheidungsmerkmale auf. Dazu zählt die modifizierte Region des kristallisierbaren Fragments (Fragment, Crystallizable, Fc) von Tislelizumab, welche in präklinischen Studien zu einer verminderten antikörperabhängigen zellvermittelten Phagozytose der T-Zellen führte (108-110). Zudem konnte in strukturellen Analysen mit über 80 % eine vergleichsweise größere Überlagerung der Bindungsoberfläche von Tislelizumab mit dem PD-1-Rezeptor als bei anderen PD-1-Inhibitoren beobachtet werden, die auf eine maximale sterische Hinderung der PD-1/PD-L1-Interaktion hinweist (111). Darüber hinaus verfügt Tislelizumab im Vergleich zu Pembrolizumab und Nivolumab über eine niedrigere Dissoziationsrate und eine höhere Halbwertszeit (111).

Tislelizumab reiht sich demnach als hochspezifischer PD-1-Inhibitor in das Spektrum der immunonkologischen Therapeutika ein. Die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit konnten in der Phase-III-Studie RATIONALE 302 gezeigt werden (112-114). Für diese Studie wurden asiatische (79,7 %) und kaukasische (18,9 %) Studienteilnehmer eingeschlossen. Die restlichen 1,4 % der Studienteilnehmer gehörten zu anderen Ethnien oder diese war unbekannt (114). Das Ziel der RATIONALE 302 war die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tislelizumab im Vergleich zur Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (Investigator-Chosen Chemotherapy, ICC) (Paclitaxel, Docetaxel oder Irinotecan) in der Zweitlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger systemischer Therapie. In der Studie konnte gezeigt werden, dass das Gesamtüberleben der Patienten unter Behandlung mit Tislelizumab um 2,3 Monate gegenüber einer Behandlung mit ICC verlängert werden konnte (Median: 8,6 vs. 6,3 Monate), was sich in einem statistisch signifikanten Überlebensvorteil äußerte (Hazard Ratio (HR) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,714 [0,593; 0,859];  $p = 0,0003$ ). Darüber hinaus führte eine Behandlung mit Tislelizumab bei den Patienten zu einer Verdopplung der objektiven Ansprechrate gegenüber ICC (20,3 % vs. 9,8 %) (Relatives Risiko (RR) [95 %-KI]: 2,088 [1,341; 3,251];  $p = 0,0008$ ) (siehe Modul 4 A) (114). Die Zusatzauswertung der europäischen und nordamerikanischen Patienten aus der RATIONALE 302 zeigt zudem, dass in dieser Subgruppe das Gesamtüberleben unter Tislelizumab gegenüber ICC um 4,9 Monate verlängert werden konnte (Median 11,2 vs. 6,3 Monate; HR [95 %-KI]: 0,55 [0,35; 0,87]) und, dass die Behandlung mit Tislelizumab bei den Patienten ebenfalls zu einer ungefähren Verdopplung der objektiven Ansprechrate (20,0 % vs. 11,3 %) gegenüber ICC führte (115).

Ein großer Vorteil der PD-1-Inhibitoren ist die gute Verträglichkeit im Vergleich zu systemischen Chemotherapien. Dieser Vorteil bestätigte sich auch in der RATIONALE 302, in der trotz längerer Expositionszeit mit Tislelizumab bei weniger Patienten im Tislelizumab- als im ICC-Studienarm unerwünschte Ereignisse (UE) unter Behandlung (96,1 % vs. 98,3 %; HR [95 %-KI]: 0,440 [0,361; 0,535];  $p < 0,0001$ ) auftraten. Insbesondere schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad  $\geq 3$ ) (48,2 % vs. 67,9 %; HR [95 %-KI]: 0,364 [0,283; 0,468];  $p < 0,0001$ ) und schwerwiegende UE (SUE) (42,7 % vs. 44,2 %; HR [95 %-KI]: 0,623 [0,470; 0,827];  $p = 0,0009$ ) traten unter einer Behandlung mit Tislelizumab seltener auf als unter ICC. Darüber hinaus war die Zeit, bis zu der die Patienten, die Therapie aufgrund von UE abbrachen, unter Tislelizumab im Vergleich zu ICC ebenfalls statistisch signifikant länger (19,2 % vs. 26,7 %; HR [95 %-KI]: 0,432 [0,290; 0,642];  $p$ -Wert  $< 0,0001$ ) (siehe Modul 4 A) (114). Auch in der publizierten Subgruppe europäischer und nordamerikanischer Patienten konnten die gute Verträglichkeit und Sicherheit von Tislelizumab gegenüber ICC beobachtet werden. So traten unter Behandlung mit Tislelizumab ebenfalls weniger schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) (55,6 % vs. 71,4 %) und SUE (38,9 % vs. 46,9 %) als unter ICC auf. Vergleichbar zur gesamten Studienpopulation der RATIONALE 302 brachen auch in dieser Subgruppe weit weniger Patienten im Tislelizumab-Arm die Therapie aufgrund von UE ab als im ICC-Arm (14,8 % vs. 30,6 %) (115).



Die gute Verträglichkeit spiegelt sich ebenso in den Ergebnissen zur Erhebung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. In der Studie RATIONALE 302 konnte anhand der Fragebögen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) und European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Oesophageal Cancer Module (EORTC QLQ-OES18) gezeigt werden, dass durch die Behandlung mit Tislelizumab die Lebensqualität in Bezug auf die physische Funktion trotz des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums der Patienten langfristig beibehalten werden konnte und, dass sich durch die Behandlung mit Tislelizumab die Symptomatik im Vergleich zur ICC teils statistisch signifikant weniger stark verschlechterte. So zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Tislelizumab hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte für das Einzel-Item des EORTC QLQ-C30 Diarrhö sowie für die Symptomskala Symptome des oberen Gastrointestinaltrakts des EORTC QLQ-OES18. Darüber hinaus konnte für die Funktionsskala physische Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tislelizumab beobachtet werden (siehe Modul 4 A) (114). Für die publizierte Subgruppe europäischer und nordamerikanischer Patienten konnten ebenfalls Vorteile für Tislelizumab in Bezug auf die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität gezeigt werden. So berichteten Patienten unter Behandlung mit Tislelizumab eine geringere Verschlechterung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der krankheits- und behandlungsbedingten Symptome im Vergleich zu Patienten unter Behandlung mit ICC (115).

Diese Ergebnisse belegen die bessere Verträglichkeit und Wirksamkeit einer Behandlung mit Tislelizumab gegenüber einer chemotherapeutischen Behandlung. Damit kann Tislelizumab wichtige Ziele der palliativen Behandlung für Patienten mit Ösophaguskarzinom decken: ein klinisch bedeutsames und signifikant verlängertes Gesamtüberleben, ein höheres und längeres Therapieansprechen, die Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie ein vorteilhaftes Verträglichkeitsprofil, das konventionellen Chemotherapien überlegen ist. Auch in der Subgruppe der europäischen und nordamerikanischen Patienten mit Ösophaguskarzinom verbesserte Tislelizumab das Gesamtüberleben und wies im Vergleich zu einer Behandlung mit einer Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes ein deutlich vorteilhafteres Sicherheitsprofil auf. Ein Vergleich der Gesamtpopulation mit der Subgruppe europäischer und nordamerikanischer Patienten zeigte zudem eine ähnliche Verteilung der Patientencharakteristika. Da es keine Hinweise auf eine populationspezifische genetische Prädisposition für die asiatische Bevölkerung gibt, lassen sich die Studiendaten der RATIONALE 302 auf die europäische bzw. deutsche Bevölkerung übertragen.

Mit dem Anti-PD-1-Antikörper Tislelizumab steht somit 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.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

In Deutschland werden epidemiologische Daten am RKI auf Bundesebene zusammengeführt. Epidemiologische Maßzahlen werden in den Datenbanken des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) nach internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, (International Classification of Disease 10th edition, ICD-10) zur Verfügung gestellt. Bundesweite Daten zum nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus liegen für Deutschland nicht vor. Deshalb beziehen sich die weiteren Darstellungen zur Inzidenz und Prävalenz auf das Ösophaguskarzinom in der Gesamtheit und schließen alle bösartigen Neubildungen der Speiseröhre (ICD-10 C15) ein. Hierbei wird als Quelle auf die Datenbank des ZfKD am RKI zurückgegriffen (94). Basierend auf der Datenbank des ZfKD liegen derzeit Zahlen zur Prävalenz bis einschließlich 2019 und zur Inzidenz bis einschließlich 2022 vor (Stand der Datenbank: 05.09.2024). Für die Darstellung und Fortschreibung der Inzidenz werden jedoch nur die Daten bis 2021 herangezogen. Gemäß ZfKD sind vor allem die Zahlen für das letzte Inzidenzjahr 2022 als vorläufig anzusehen, da noch mit einem nachträglichen Anstieg im einstelligen Prozentbereich gerechnet wird (116). Somit sind die aktuell verfügbaren Daten für das Jahr 2022 mit deutlichen Unsicherheiten behaftet und werden aus diesem Grund im vorliegenden Dossier für die Darstellung der Inzidenz nicht berücksichtigt. Für weitere, nicht in der Datenbank enthaltene Daten wird ergänzend die aktuelle Publikation des RKI aus dem Jahr 2023 herangezogen (3).

#### **Inzidenz der Erkrankung**

Das Ösophaguskarzinom gehört in Deutschland zu den seltenen bösartigen Erkrankungen. Hierzulande machen Krebserkrankungen des Ösophagus etwa 1,3 % aller Krebstodesfälle bei Frauen und 3,6 % aller Krebstodesfälle bei Männern aus (3). Im Jahr 2021 erkrankten in Deutschland gemäß ZfKD-Datenabfrage insgesamt 7.717 Personen an einem Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15). Darunter befanden sich 1.805 Frauen und 5.912 Männer (Tabelle 3-3) (94). Demnach erkrankten im Jahr 2021 Männer dreimal häufiger als Frauen an einem Ösophaguskarzinom.

Tabelle 3-3: Inzidenz des Ösophaguskarzinoms (ICD-10 C15) in Deutschland

| Jahr  | 2014  | 2015  | 2016  | 2017  | 2018  | 2019  | 2020  | 2021         |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------|
| Inzidenz, rohe Rate pro 100.000 Einwohner   |       |       |       |       |       |       |       |              |
| Frauen  | 3,9   | 3,9   | 4,0   | 4,0   | 4,1   | 4,0   | 4,2   | 4,3          |
| Männer  | 14,2  | 14,2  | 14,3  | 13,8  | 14,0  | 14,7  | 14,1  | 14,4         |
| Gesamt  | 8,9   | 9,0   | 9,1   | 8,8   | 9,0   | 9,3   | 9,1   | 9,3          |
| Inzidenz, Fallzahlen  |       |       |       |       |       |       |       |              |
| Frauen  | 1.617 | 1.630 | 1.662 | 1.673 | 1.742 | 1.691 | 1.778 | <b>1.805</b> |
| Männer  | 5.620 | 5.697 | 5.816 | 5.624 | 5.712 | 6.031 | 5.786 | <b>5.912</b> |
| Gesamt  | 7.237 | 7.327 | 7.478 | 7.297 | 7.454 | 7.722 | 7.564 | <b>7.717</b> |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: (94) |       |       |       |       |       |       |       |              |

Das Ösophaguskarzinom tritt im Erwachsenenalter in Erscheinung, wobei die Neuerkrankungsrate mit zunehmendem Alter ansteigt (Abbildung 3-6). Das Erkrankungsalter bei der Erstdiagnose des Ösophaguskarzinoms lag im Jahr 2020 im Mittel bei 68 Jahren für Männer und bei 72 Jahren für Frauen (3). Damit erkrankten Männer im Jahr 2020 im Mittel vier Jahre früher als Frauen. Insgesamt handelt es sich beim Ösophaguskarzinom um eine Erkrankung, die vornehmlich in der älteren Bevölkerung diagnostiziert wird.

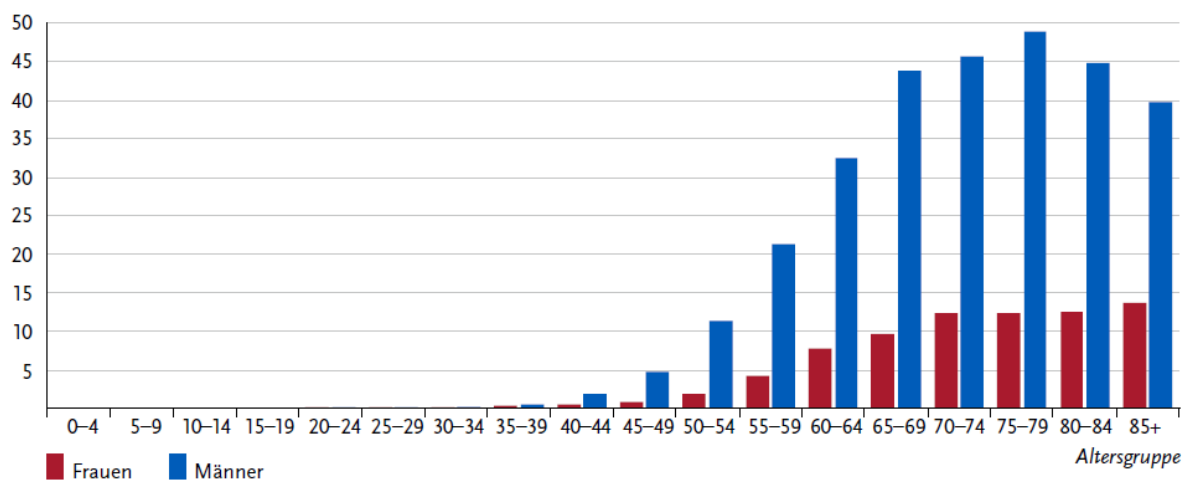


Abbildung 3-6: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C15, Deutschland 2019 bis 2020

Je 100.000

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (3)

Die altersstandardisierten Erkrankungsrate entwickeln sich bei beiden Geschlechtern ähnlich. Seit Ende der 1990er Jahre ist für die altersstandardisierten Neuerkrankungs- und Sterberaten trotz Schwankungen insgesamt ein leichter Anstieg sowohl bei Frauen als auch bei Männern zu beobachten (Abbildung 3-7) (3). Diese Entwicklung ist unter anderem darin begründet, dass das Adenokarzinom des Ösophagus, welches Bestandteil der Erhebungen ist, in den westlichen Industriestaaten die höchste Zuwachsrates aufweist. Hier gibt es eine steigende Zahl an Menschen, die unter chronischem Sauerreflux leiden. Als Ursache werden ein hoher Fettkonsum und häufig damit einhergehendes Übergewicht angesehen (117).

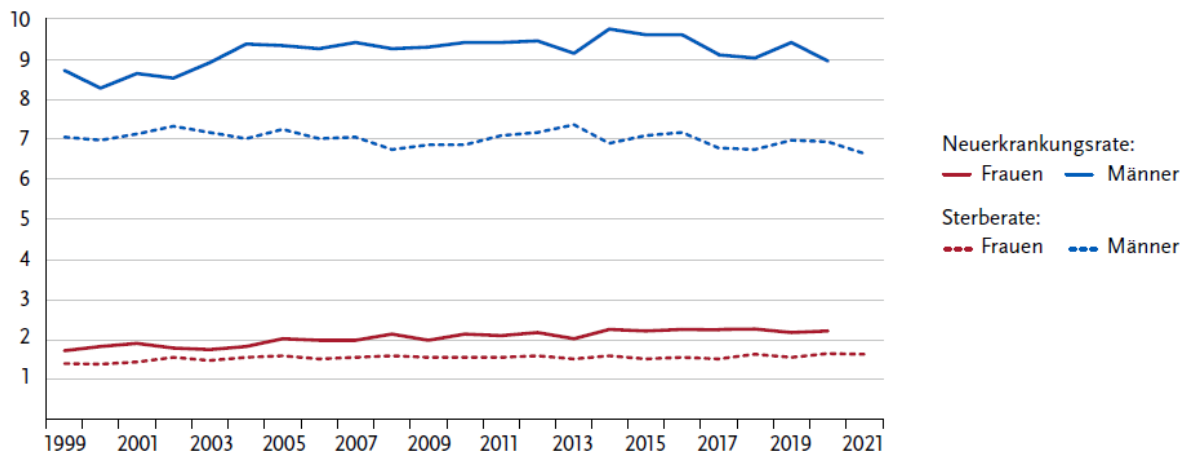


Abbildung 3-7: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C15, Deutschland 1999 bis 2020/2021

Je 100.000 (alter Europastandard)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (3)

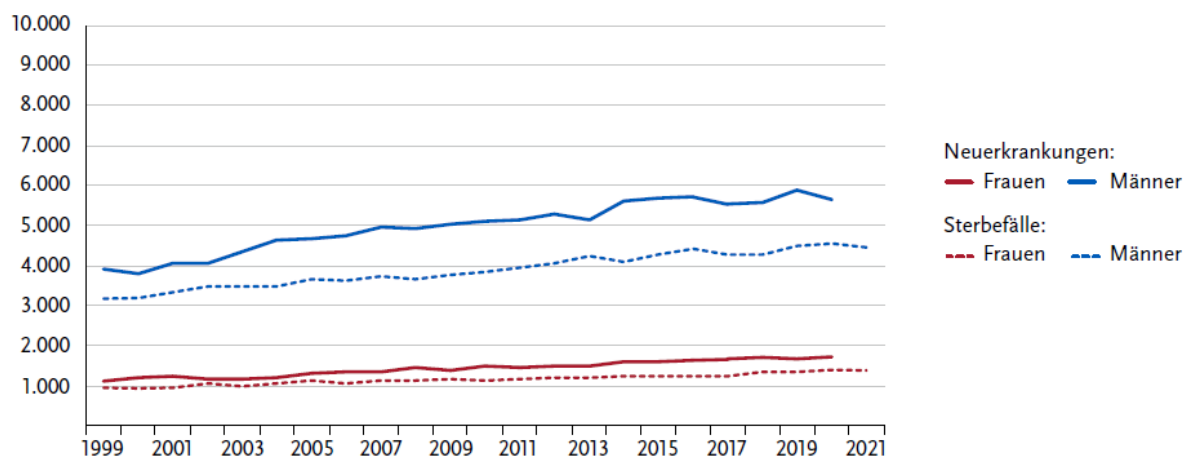


Abbildung 3-8: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C15, Deutschland 1999 bis 2020/2021

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (3)

Obwohl die altersstandardisierten Inzidenzraten gemäß Abbildung 3-7 über die letzten 20 Jahre hinweg für beide Geschlechter nur einen leichten Anstieg verzeichneten, stieg die absolute Zahl der Neuerkrankungen in stärkerem Ausmaß kontinuierlich an (Abbildung 3-8). Diese Entwicklung lässt sich voraussichtlich auf demografische Faktoren zurückführen, da der Anteil älterer Menschen in Deutschland stetig zunimmt.

### Prävalenz der Erkrankung

Die 5-Jahres-Prävalenz des Ösophaguskarzinoms lag gemäß ZfKD-Datenabfrage im Jahr 2019 bei insgesamt etwa 12.888 Fällen (3.009 Frauen und 9.879 Männer) (94). In Tabelle 3-4 sind die rohen Raten sowie die Fallzahlen der zum jeweiligen Stichtag lebenden Personen angegeben, die innerhalb der fünf vorangegangenen Jahre an einem bösartigen Tumor des Ösophagus erkrankt sind.

Tabelle 3-4: 5-Jahres-Prävalenz des Ösophaguskarzinoms (ICD-10 C15)

| Jahr  | 2012   | 2013   | 2014   | 2015   | 2016   | 2017   | 2018   | 2019          |
|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------------|
| 5-Jahres-Prävalenz, rohe Rate pro 100.000 Einwohner                                     |        |        |        |        |        |        |        |               |
| Frauen  | 6,0    | 6,3    | 6,5    | 7,0    | 7,2    | 7,2    | 7,3    | 7,1           |
| Männer  | 22,5   | 23,0   | 24,5   | 24,9   | 25,7   | 25,7   | 25,1   | 24,1          |
| Gesamt  | 14,1   | 14,5   | 15,4   | 15,8   | 16,3   | 16,3   | 16,1   | 15,5          |
| 5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen  |        |        |        |        |        |        |        |               |
| Frauen  | 2.477  | 2.608  | 2.708  | 2.898  | 3.002  | 3.006  | 3.090  | <b>3.009</b>  |
| Männer  | 8.846  | 9.092  | 9.763  | 10.099 | 10.469 | 10.515 | 10.302 | <b>9.879</b>  |
| Gesamt  | 11.323 | 11.700 | 12.471 | 12.997 | 13.471 | 13.521 | 13.392 | <b>12.888</b> |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: (94) |        |        |        |        |        |        |        |               |

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

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

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

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes Arzneimittel)                               |   | Anzahl der Patienten in der Zielpopulation<br>(inklusive Angabe der Unsicherheit) | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation<br>(inklusive Angabe der Unsicherheit) |
|---|---|---|---|
| Tislelizumab  | Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie, die für eine systemische antineoplastische Therapie geeignet sind | 377 – 615   | 332 – 540   |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: (94) |   |   |   |

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

Tislelizumab wird als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten angewendet (1). Für dieses Anwendungsgebiet stehen keine spezifischen epidemiologischen Daten zur Verfügung. Zur Berechnung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet wird daher ein epidemiologisches Modell auf Basis der Inzidenz des Ösophaguskarzinoms erstellt.

Dieses Vorgehen eignet sich für das vorliegende Anwendungsgebiet, da es sich um Patienten mit raschem und aggressivem Krankheitsverlauf und eher kurzer Überlebenszeit handelt. Die Zielpopulation von Tislelizumab wird ausgehend von der Anzahl der Patienten mit einem Ösophaguskarzinom schrittweise anhand verschiedener Quellen unter Berücksichtigung der Anwendungskriterien berechnet (Abbildung 3-9) (94).

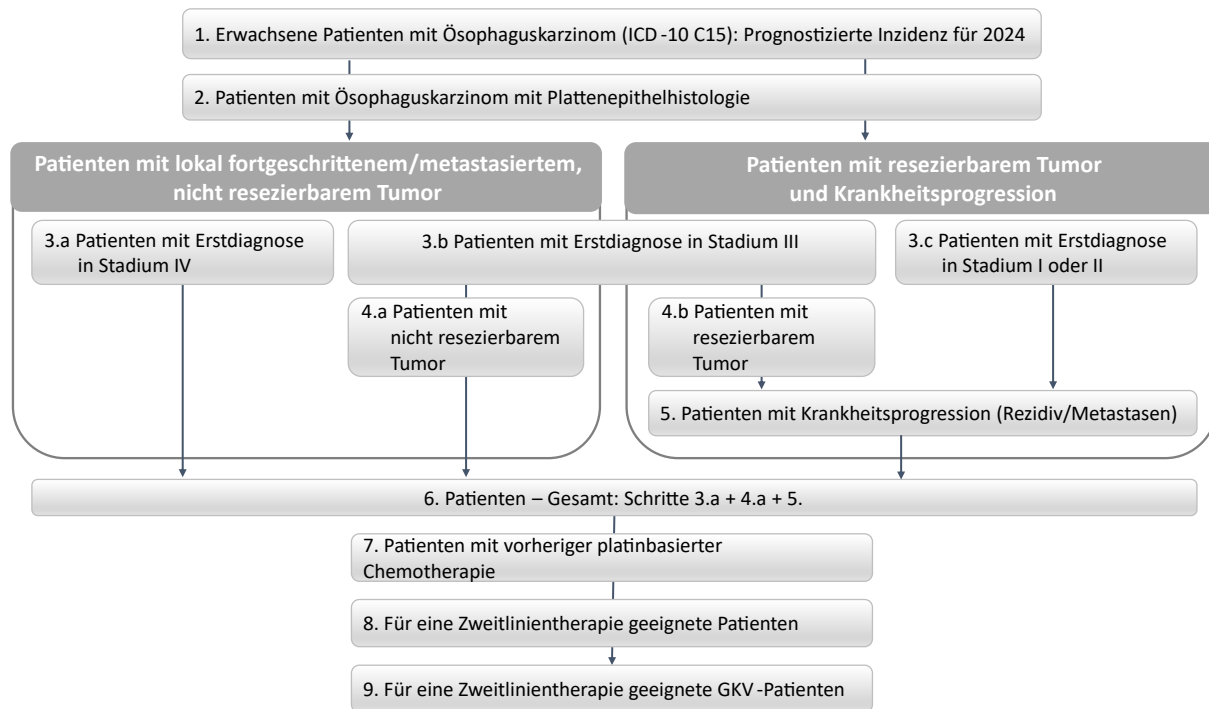


Abbildung 3-9: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Im Folgenden werden die in den herangezogenen Quellen aufgeführten Werte sowie die Berechnungen der Ober- und Untergrenze kaufmännisch auf eine Nachkommastelle gerundet angegeben. Die genauen Werte sind der Originalquelle bzw. dem zugehörigen Dokument „Herleitung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Tislelizumab – ESCC 2L“ zu entnehmen, in welchem weiterhin die zugehörigen Seitenzahlen der verwendeten Quellen aufgeführt sind (94).

### **Schritt 1: Erwachsene Patienten mit Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15)**

Als Ausgangswert für die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird die Anzahl der für Deutschland im Jahr 2024 prognostizierten neuerkrankten Patienten (Inzidenz) mit Ösophaguskarzinom (ICD-10 C15) von **7.864 Patienten** zugrunde gelegt (Tabelle 3-7).

Die Prävalenz wird an dieser Stelle nicht berücksichtigt, da sie als ungenau erachtet wird. Bei Verwendung der Prävalenz liegen keine näheren Informationen (z. B. zur Vortherapie) vor, die die Eignung der Patienten für das Anwendungsgebiet von Tislelizumab sicherstellen. Demnach würde die Hinzunahme der Prävalenz zu einer relevanten Überschätzung der Patienten mit Ösophaguskarzinom führen. Die Inzidenz wird als verlässlicheres Maß angesehen. Da ein gewisser Anteil prävalenter Patienten bei diesem Vorgehen möglicherweise unberücksichtigt bleibt, ist in diesem Schritt mit einer geringen Unterschätzung der Patientenpopulation zu rechnen.

### ***Schritt 2: Patienten mit Ösophaguskarzinom mit Plattenepithelhistologie***

Der Anteil der Patienten mit Ösophaguskarzinom und Plattenepithelhistologie wird anhand des Berichts *Krebs in Deutschland für 2019/2020*, der gemeinsam vom RKI und dem Deutschen Krebsregister e. V. (DKR), ehemals Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID), herausgegeben wird, ermittelt. Die Datengrundlage für die Auswertungen bilden die neu aufgetretenen Krebserkrankungen, die jährlich von allen Landeskrebsregistern an das ZfKD am RKI übermittelt werden. Da die Auswertung repräsentativ für ganz Deutschland ist, wird auf weitere Quellen in Form einzelner Landeskrebsregister verzichtet.

Der RKI-Band 2019/2020 gibt für die Plattenepithelhistologie einen Anteil von 41 % an (3). Ausgehend von 7.864 inzidenten Patienten resultiert daraus eine geschätzte Anzahl von **3.224 Patienten** mit Ösophaguskarzinom und Plattenepithelhistologie.

Der Zunahme der Adenokarzinome über die letzten Jahre – sowohl in Deutschland als auch in den westlichen Industriestaaten allgemein – führt zu der Annahme, dass die Plattenepithelkarzinome zukünftig einen geringeren Anteil der Ösophaguskarzinome im Vergleich zu den Adenokarzinomen einnehmen werden. Insgesamt nimmt jedoch die absolute Zahl der Patienten mit einem Ösophaguskarzinom und Plattenepithelhistologie weiterhin zu (3, 118).

### **Patienten mit Erstdiagnose in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium mit nicht resezierbarem Tumor**

Das Anwendungsgebiet von Tislelizumab umfasst Patienten, die bei Erstdiagnose in einem lokal fortgeschrittenen Stadium (III), ohne Option auf Tumorresektion, oder in einem metastasierten Stadium (IV) diagnostiziert werden. Darüber hinaus fallen auch Patienten, die von einem frühen (I/II) oder lokal fortgeschrittenen, aber potenziell resezierbarem (III) Stadium in ein lokal fortgeschrittenes bzw. metastasiertes Stadium (III/IV) progredieren, in das Anwendungsgebiet von Tislelizumab. Daher werden – wie in Abbildung 3-9 veranschaulicht – beide Patientengruppen in den Schritten 3 bis 5 separat hergeleitet und anschließend in Schritt 6 zu *Patienten – Gesamt* addiert. Die nachfolgend beschriebenen Schritte 3.a, 3.b und 4.a umfassen dabei die Patienten mit Erstdiagnose in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium mit nicht resezierbarem Tumor.

### ***Schritt 3.a: Patienten mit Erstdiagnose in Stadium IV***

Auf der 8. Bundesweiten Onkologischen Qualitätskonferenz (BOQK) im Jahr 2020 zur Versorgungssituation beim Magen- und Ösophaguskarzinom wurde die Verteilung der klinischen Stadien bei Erstdiagnose aufgeschlüsselt (119). Da im Rahmen der 9. BOQK von 2022 (120) und der 10. BOQK von 2024 (121) keine aktuelleren Daten zur Stadienverteilung vorgestellt wurden, werden im Folgenden die Daten der 8. BOQK von 2020 herangezogen. Aus den dort präsentierten Analysen zum Gesamtüberleben nach klinischem Stadium der Jahre 2000 bis 2018 geht hervor, dass sich in der Stichprobe von insgesamt 8.004 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus 568 Patienten in Stadium I (7,1 %), 1.440 Patienten in Stadium II (18,0 %), 3.143 Patienten in Stadium III (39,3 %) sowie 2.853 Patienten in Stadium IV (35,6 %) befinden.



Die Verwendung des Anteilswert von 35,6 % für Stadium IV ergibt eine Anzahl von **1.148 Patienten** mit Erstdiagnose in einem metastasierten Stadium.

Hierbei wird die Annahme getroffen, dass Tumoren im Stadium IV grundsätzlich nicht mehr resezierbar sind. Dies könnte eine geringfügige Überschätzung darstellen, da es auch in Stadium IV vorkommen kann, dass Tumoren als resektabel eingestuft werden.

### ***Schritt 3.b: Patienten mit Erstdiagnose in Stadium III***

Für Patienten mit Ösophaguskarzinom und Plattenepithelhistologie und einer Erstdiagnose in Stadium III schätzt die 8. BOQK im Jahr 2020 zur Versorgungssituation beim Magen- und Ösophaguskarzinom einen Anteilswert von 39,3 % (119). Daraus ergeben sich **1.267 Patienten** mit Erstdiagnose in einem lokal fortgeschrittenen Stadium.

### ***Schritt 4.a: Patienten mit nicht resezierbarem Tumor***

Im Hinblick auf die Tumorresektabilität sind die Patienten in Stadium III heterogen. Für einen Teil der Patienten in Stadium III wird der Tumor als resezierbar eingestuft, für den anderen Teil der Patienten steht aufgrund von Tumor- oder Patientenmerkmalen keine Resektion mehr in Aussicht. Eine Analyse des Münchner Krebsregisters aus dem Jahr 2017, die sich auf Daten von 4.014 Patienten mit Ösophaguskarzinom in den Diagnosejahren 1998 bis 2014 stützt, gibt den Anteil der Patienten mit kurativ intendierter Operation mit 27,2 % an (122). Dieser Anteil wird als Resezierbarkeit interpretiert. Eine Auswertung des Klinischen Krebsregisters Brandenburg/Berlin aus dem Jahr 2019 lässt für das Bundesland Brandenburg in den Diagnosejahren 2009 bis 2018 eine Resezierbarkeit von 16 % (241 Ösophaguskarzinomfälle mit Tumorresektion/1.503 Ösophaguskarzinomfälle) ableiten (123). Hieraus ergibt sich aus dem Kehrwert beider Schätzungen eine Anteilsspanne von 72,8 % bis 84,0 % Patienten mit nicht resezierbarem Tumor. Im vorliegenden Schritt werden zunächst die Patienten in Stadium III betrachtet, deren Tumoren als nicht resektabel gelten. Unter Verwendung der Anteilswerte 72,8 % bis 84,0 % lässt sich die Anzahl der Patienten in Stadium III mit nicht resezierbarem Ösophaguskarzinom auf **922 bis 1.064** beziffern.

Da die verwendeten Quellen zur Resezierbarkeit keine Unterscheidung nach Histologie oder Stadien vornehmen, sind die angegebenen Anteile mit Unsicherheiten behaftet. Unter der Annahme, dass die meisten Tumoren im Stadium III oder IV nicht resezierbar sind, liegt hier vermutlich eine Unterschätzung der Patientenzahlen vor, da der Anteil der Nicht-Resezierbarkeit bei Patienten im Stadium III oder IV möglicherweise höher als bei den oben genannten Quellen liegt.

**Patienten mit Erstdiagnose in einem frühen Stadium mit resezierbarem Tumor und anschließender Krankheitsprogression (Rezidiv/Metastasen)**

Die nachfolgenden Schritte 3.b, 4.b und 5 sowie 3.c und 5 umfassen diejenigen Patienten, die ihre Diagnose in einem lokal fortgeschrittenen, aber resezierbaren Stadium (III) oder einem frühen Stadium (I oder II) erhalten und im Behandlungsverlauf ein Rezidiv erleiden oder Metastasen entwickelten und damit in ein fortgeschrittenes bzw. metastasiertes Stadium (III bzw. IV) progredieren. Bei den Patienten in Stadium III sind in den folgenden Herleitungsschritten lediglich diejenigen Patienten berücksichtigt, deren Tumor zum Zeitpunkt der Diagnose als resezierbar gilt. Patienten in Stadium III mit nicht resezierbarem Tumor sind bereits in den Schritten 3.b und 4.a berücksichtigt. Als Ausgangswert der Berechnungen dient die Patientenzahl mit Ösophaguskarzinom und Plattenepithelhistologie aus Schritt 2.

***Schritt 3.b: Patienten mit Erstdiagnose in Stadium III***

Aus Gründen der besseren Nachvollziehbarkeit zur Herleitung der Patienten in einem lokal fortgeschrittenen Stadium (III) mit Option auf Tumorresektion wird der oben beschriebene Schritt 3.b hier erneut aufgeführt. Auf der 8. BOQK im Jahr 2020 zur Versorgungssituation beim Magen- und Ösophaguskarzinom wurde für Patienten mit Ösophaguskarzinom mit Plattenepithelhistologie und Erstdiagnose in Stadium III ein Anteilswert von 39,3 % ermittelt (119). Hieraus ergibt sich eine Anzahl von **1.267 Patienten** mit Erstdiagnose in einem lokal fortgeschrittenen Stadium.

***Schritt 4.b: Patienten mit resezierbarem Tumor***

Für das Patientenkollektiv in einem frühen Stadium mit anschließender Krankheitsprogression werden nur diejenigen Patienten in Stadium III betrachtet, die als resezierbar gelten. Eine Analyse des Münchner Krebsregisters aus dem Jahr 2017, die sich auf Daten von 4.014 Patienten mit Ösophaguskarzinom in den Diagnosejahren 1998 bis 2014 stützt, gibt den Anteil der Patienten mit kurativ intendierter Operation mit 27,2 % an (122). Dieser Anteil wird als Resezierbarkeit interpretiert. Eine Auswertung des Klinischen Krebsregisters Brandenburg/Berlin aus dem Jahr 2019 lässt für das Bundesland Brandenburg in den Diagnosejahren 2009 bis 2018 eine Resezierbarkeit von 16 % (241 Ösophaguskarzinomfälle mit Tumorresektion/1.503 Ösophaguskarzinomfälle) ableiten (123). Daraus lässt sich eine Spanne von **203 bis 345 Patienten** in Stadium III mit resezierbarem Tumor ermitteln.

Da die verwendeten Quellen zur Resezierbarkeit keine Unterscheidung nach Histologie oder Stadien vornehmen, sind die angegebenen Anteile mit Unsicherheiten behaftet. Zudem sind Plattenepithelkarzinome häufig distal im Ösophagus lokalisiert und damit schwierig zu operieren (12), so dass an dieser Stelle von einer Überschätzung der Patientenzahl auszugehen ist.

**Schritt 3.c: Patienten mit Erstdiagnose in Stadium I oder II**

Auf der 8. BOQK 2020 zur Versorgungssituation beim Magen- und Ösophaguskarzinom lassen sich für die Stadien I und II die Anteilswerte von 7,1 % bzw. 18,0 % ableiten, die zusammengenommen 25,1 % für beide Stadien ergeben (119). Hieraus lässt sich eine Anzahl von **809 Patienten** mit Ösophaguskarzinom mit Plattenepithelhistologie und Erstdiagnose in Stadium I oder II ableiten.

**Schritt 5: Patienten mit Krankheitsprogression (Rezidiv/Metastasen)**

Aus der Auswertung des Tumorregisters München (TRM) zum Überleben mit Ösophaguskarzinom der Jahre 1998 bis 2020 geht hervor, dass 71,1 % der Patienten mit Ösophaguskarzinom innerhalb von 15 Jahren eine Krankheitsprogression erfahren (124). Fünfzehn Jahre stellen für die vorliegende Indikation einen langen Beobachtungszeitraum dar, da Patienten mit Ösophaguskarzinom einen raschen und aggressiven Krankheitsverlauf mit eher kurzer Überlebenszeit erfahren. Somit ist der Beobachtungszeitraum geeignet, um möglichst alle Progressionsereignisse zu erfassen. Wendet man den Anteil von 71,1 % auf Patienten in Stadium III mit resezierbarem Tumor (Schritt 4.b) und Patienten in Stadium I oder II (Schritt 3.c) an, resultieren Patientenzahlen von 144 bis 245 (Stadium III) bzw. 575 (Stadium I/II). In Summe ergibt dies eine Spanne von **720 bis 820 Patienten**, die durch eine Progression von einem frühen bzw. lokal fortgeschrittenen, aber mit Option auf Tumorresektion, in ein fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium übergehen.

Eine Limitation des hier verwendeten Schätzers ist, dass der Anteil aller progredienten Patienten über 15 Jahre aus den Jahren 1998 bis 2020 auf das aktuelle Jahr 2024 bezogen wird. Die damalige Therapielandschaft und die damit einhergehende Dauer der Krankheitsprogression ist nicht mit der heutigen Situation gleichzusetzen, so dass sich hieraus Unsicherheiten und eine tendenzielle Überschätzung ergeben. Zum anderen beinhaltet der Anteilswert von 71,1 % jeden histologischen Typ sowie Progressionsereignisse über alle Stadien hinweg und nicht nur diejenigen, die einen Übergang in Stadium III oder IV darstellen. Darüber hinaus weisen die Autoren der TRM-Auswertung darauf hin, dass die Häufigkeit der angegebenen Progressionsereignisse aufgrund von Untererfassung unterschätzt sein kann.

Insgesamt ist die angegebene Anzahl der Patienten mit Progression mit hohen Unsicherheiten behaftet, stellt jedoch aufgrund des Mangels öffentlich verfügbarer Angaben die bestmögliche Annäherung dar.

**Patienten – Gesamt**

Vor Anwendung der Schritte 7 bis 9, welche die Vortherapie, die Eignung für eine Zweitlinientherapie und den Anteil innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) berücksichtigen, werden die Patienten mit einer Erstdiagnose in einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Schritte 3.a und 4.a) und die Patienten mit Erstdiagnose in einem frühen bzw. lokal fortgeschrittenen, aber resezierbaren, Stadium und anschließender Progression (Schritt 5) in Schritt 6 zunächst zusammengeführt.

**Schritt 6: Patienten – Gesamt**

Das Anwendungsgebiet von Tislelizumab schließt sowohl Patienten, die ihre Erstdiagnose in einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten, als auch Patienten, die ihre Diagnose in einem frühen, resezierbaren Stadium erhalten und aufgrund der Entwicklung eines Rezidivs oder von Metastasen in ein fortgeschrittenes Stadium progredieren, ein. Daher wird die Summe aus den Schritten 3.a, 4.a und 5 herangezogen. Daraus ergibt sich eine Spanne von **2.790 bis 3.033 Patienten**, die den weiteren Berechnungsschritten zugrunde gelegt werden.

**Schritt 7: Patienten mit vorheriger platinbasierter Chemotherapie**

Tislelizumab ist gemäß Zulassung nur für Patienten nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie indiziert. Um den Anteil der Patienten mit platinbasierter Chemotherapie zu ermitteln, werden die Leitlinienempfehlungen der AWMF (S3-Leitlinie) und der DGHO (Onkopedia-Leitlinie) herangezogen. Gemäß Leitlinien ist die Einleitung einer Therapie abhängig vom PD-L1-Status. Patienten mit erhöhter PD-L1-Expression (CPS  $\geq 10$  bzw. TPS  $\geq 1\%$ ) sollen in der Erstlinie grundsätzlich eine platinhaltige Kombinationschemotherapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper erhalten (12, 14). Folglich erhalten alle anderen Patienten (niedrige/fehlende PD-L1-Expression, Kontraindikationen etc.) eine konventionelle platinhaltige Chemotherapie.

Die Anteile für Patienten mit niedriger PD-L1-Expression lassen sich aus den randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) zu Nivolumab (CheckMate 648) und Pembrolizumab (KEYNOTE-590) berechnen (83, 94, 125). Beide Studien umfassen Erstlinienpatienten im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Die PD-L1-Expression basiert in beiden Studien auf unterschiedlichen Scores (Nivolumab: TPS  $\geq 1\%$ ; Pembrolizumab: CPS  $\geq 10$ ), weshalb die Verwendung beider Studien eine gute Annäherung darstellt. Aus den angegebenen Patientenzahlen mit niedrigem oder negativem PD-L1-Score lassen sich die Anteile ermitteln. Diese Anteile betragen 45,1 % bzw. 50,7 % und sind denjenigen Patienten zuzusprechen, für die eine platinbasierte Chemotherapie indiziert ist. Rechnerisch resultiert eine Spanne von **1.258 bis 1.538 Patienten** mit vorheriger platinhaltiger Chemotherapie.

Da nicht jeder Patient mit PD-L1-positivem Score für eine Erstlinientherapie mit einem Immunonkologikum geeignet ist, z. B. aufgrund von Kontraindikationen oder Patientenwunsch, liegt hier potenziell eine Unterschätzung derjenigen Patienten vor, die in der Erstlinie eine platinbasierte Chemotherapie erhalten. In der Versorgungsrealität liegt dieser Anteil voraussichtlich höher. Für die Patienten, die sich in der Zweitlinie für eine Therapie mit Tislelizumab eignen, liegt demnach eine Überschätzung vor.

***Schritt 8: Für eine Zweitlinientherapie geeignete Patienten***

Weiterhin müssen Patienten, die für eine Therapie mit Tislelizumab infrage kommen, für eine systemische antineoplastische Zweitlinientherapie geeignet sein. Der G-BA beziffert den Anteil der Patienten, für die eine Chemotherapie eine geeignete Therapieoption darstellt, auf 30 % bis 40 % (126). Daraus ergibt sich eine Spanne von **377 bis 615 Patienten**, die für eine Zweitlinientherapie geeignet sind.

Für diesen Schritt wird die Eignung für eine Chemotherapie mit der Eignung für eine systemische antineoplastische Therapie gleichgesetzt, weil angenommen wird, dass Patienten, die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind, auch nicht für eine Therapie mit einem Immunonkologikum infrage kommen. Da es hier vereinzelt Ausnahmen geben kann, stellt die angegebene Patientenzahl eine geringfügige Unterschätzung dar.

***Schritt 9: Für eine Zweitlinientherapie geeignete Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)***

Für die Bestimmung der Zielpopulation sind ausschließlich Patienten, die in der GKV versichert sind, zu berücksichtigen. Für die Anzahl der GKV-Versicherten wurden die aktuellsten Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) (Stichtag: 01. September 2024) sowie die aktuellsten Angaben zur Gesamtbevölkerung Deutschlands vom Statistischen Bundesamt (Destatis) (Stichtag: 30. Juni 2024) herangezogen (127, 128). Bei 74.412.613 gesetzlich Versicherten und einem Bevölkerungsstand von 84.708.010 Personen ergibt sich ein Anteil von 87,8 % Personen in der GKV. Unter Anwendung des Anteils von 87,8 % GKV-Versicherten resultiert eine Spanne von **332 bis 540 GKV-Patienten**, die in das Anwendungsgebiet von Tislelizumab fallen.

**Herleitung der Zielpopulation**

Ausgehend von den oben berechneten Anteilen wird in Tabelle 3-6 schrittweise die Anzahl der Patienten bzw. die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation zusammengefasst.

Tabelle 3-6: Herleitung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Schritt   | Anteil                 | Anzahl Patienten |
|---|------------------------|------------------|
| 1. Patienten mit Ösophaguskarzinom:<br>Prognostizierte Inzidenz für 2024                | 100 %                  | 7.864            |
| 2. Patienten mit Ösophaguskarzinom mit<br>Plattenepithelhistologie                      | 41,0 %                 | 3.224            |
| Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Tumor    |                        |                  |
| 3.a Patienten mit Erstdiagnose in<br>Stadium IV   | 35,6 %                 | 1.148            |
| 3.b Patienten mit Erstdiagnose in<br>Stadium III  | 39,3 %                 | 1.267            |
| 4.a Patienten mit <u>nicht</u> resezierbarem Tumor                                      | 72,8 % – 84,0 %        | 922 – 1.064      |
| Patienten mit resezierbarem Tumor und Krankheitsprogression (Rezidiv/Metastasen)        |                        |                  |
| 3.b Patienten mit Erstdiagnose in<br>Stadium III  | 39,3 %                 | 1.267            |
| 4.b Patienten mit resezierbarem Tumor   | 16,0 % – 27,2 %        | 203 – 345        |
| 3.c Patienten mit Erstdiagnose in Stadium I<br>oder Stadium II                          | 25,1 %                 | 809              |
| 5. Patienten mit Krankheitsprogression<br>(Rezidiv/Metastasen)                          | 71,1 %                 | 720 – 820        |
| Patienten – Gesamt  |                        |                  |
| 6. Patienten – Gesamt   | Schritte 3.a + 4.a + 5 | 2.790 – 3.033    |
| 7. Patienten mit vorheriger platinbasierter<br>Chemotherapie                            | 45,1 % – 50,7 %        | 1.258 – 1.538    |
| 8. Für eine Zweitlinientherapie geeignete<br>Patienten                                  | 30,0 % – 40,0 %        | 377 – 615        |
| 9. Für eine Zweitlinientherapie geeignete<br>GKV-Patienten                              | 87,8 %                 | <b>332 – 540</b> |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: (94) |                        |                  |

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

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen Patientenzahlen aus dem vorherigen Beschluss von Nivolumab vor. Für Nivolumab wurde ein Anteil der Patienten in der Zielpopulation von 250 bis 750 Patienten ermittelt (126, 129). Die Herleitungsschritte der Zielpopulation von Tislelizumab erfolgten weitestgehend in Übereinstimmung mit der Nutzenbewertung von Nivolumab unter Berücksichtigung aktuellerer Zahlen in den Tumorregistern sowie für die Inzidenz des Ösophaguskarzinoms und den GKV-Anteil in Deutschland. Die Zahl der Patienten mit Plattenepithelkarzinom in den jeweiligen Krankheitsstadien wurde separat für die Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Tumor und Patienten mit resezierbarem Tumor und Krankheitsprogression ermittelt. Im Gegensatz zum vorherigen Verfahren wurden diese Zahlen im Anschluss zunächst aufsummiert (siehe Schritt 6, Tabelle 3-6) und darauf basierend der Anteil der Patienten mit adäquater Erstlinientherapie ermittelt. In der vorliegenden Herleitung wurde die Zahl der Patienten mit platinbasierter Chemotherapie in der Erstlinienbehandlung basierend auf der PD-L1-Expression abgeleitet. Gemäß den Leitlinien sollen Patienten mit positiver PD-L1-Expression der Tumoren (Nivolumab: TPS  $\geq 1$  %; Pembrolizumab: CPS  $\geq 10$ ) in der Erstlinienbehandlung zusätzlich zur Chemotherapie einen Immuncheckpoint-Inhibitor erhalten und fallen somit nicht in das vorliegende Anwendungsgebiet und Zielpopulation von Tislelizumab (12, 14). Entsprechend wurde der Anteil der Patienten mit einer PD-L1-Expression TPS  $< 1$  % (Nivolumab, (83)) bzw. CPS  $< 10$  (Pembrolizumab, (125)) herangezogen (siehe Schritt 7, Tabelle 3-6). Dies führt im Vergleich zur vorherigen Nutzenbewertung zu einer niedrigeren Patientenzahl, zumal ein höherer Anteil an Patienten mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Kombinationstherapie in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadiums für die Berechnung angewandt wurde. In der Herleitung der Zielpopulation von Tislelizumab werden die Anteile für die Patienten, die für eine Zweitlinientherapie geeignet sind, aus dem Beschluss zur Nutzenbewertung von Nivolumab entsprechend der Einschätzung der Fachgesellschaften herangezogen (126), woraus sich ähnliche Patientenzahlen ergeben. Insgesamt liegt die Zielpopulation für Tislelizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet mit 331 bis 540 Patienten innerhalb der Spanne, welche im vorherigen Beschluss von Nivolumab angegeben wurde.

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

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

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

Für die Inzidenz ergibt sich daraus eine durchschnittliche Wachstumsrate von 1,66 % für Frauen und 0,33 % für Männer. Die durchschnittliche Wachstumsrate der aufsummierten Inzidenzen beider Geschlechter beträgt 0,63 %. Letztere fand für die Fortschreibung der Geschlechter insgesamt („Gesamt“) Anwendung. Für die 5-Jahres-Prävalenz wurde eine Wachstumsrate von 2,13 % für Frauen und 0,24 % für Männer ermittelt. Die durchschnittliche Gesamt-Wachstumsrate beträgt 0,66 % (94).

Unter Anwendung dieser Wachstumsraten können ausgehend von den Daten des letzten verfügbaren Jahres die Fallzahlen bis zum Jahr 2029 fortgeschrieben werden (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Ösophaguskarzinoms (ICD-10 C15)

| Jahr  | 2020   | 2021   | 2022   | 2023   | 2024          | 2025   | 2026   | 2027   | 2028   | 2029   |
|---|--------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| <i>Inzidenz, prognostizierte Fallzahlen</i>   |        |        |        |        |               |        |        |        |        |        |
| Frauen  | –      |        | 1.835  | 1.866  | <b>1.897</b>  | 1.928  | 1.960  | 1.993  | 2.026  | 2.060  |
| Männer  |        |        | 5.931  | 5.951  | <b>5.970</b>  | 5.990  | 6.010  | 6.029  | 6.049  | 6.069  |
| Gesamt <sup>a</sup>   |        |        | 7.766  | 7.815  | <b>7.864</b>  | 7.914  | 7.964  | 8.014  | 8.064  | 8.115  |
| <i>5-Jahres-Prävalenz, prognostizierte Fallzahlen</i>   |        |        |        |        |               |        |        |        |        |        |
| Frauen  | 3.073  | 3.139  | 3.205  | 3.274  | <b>3.343</b>  | 3.415  | 3.487  | 3.562  | 3.638  | 3.715  |
| Männer  | 9.902  | 9.926  | 9.949  | 9.973  | <b>9.996</b>  | 10.020 | 10.044 | 10.067 | 10.091 | 10.115 |
| Gesamt <sup>a</sup>   | 12.973 | 13.059 | 13.145 | 13.232 | <b>13.319</b> | 13.407 | 13.495 | 13.584 | 13.674 | 13.764 |
| <p>a: Prognostizierte Fallzahlen der aufsummierten geschlechtsspezifischen Fallzahlen. Die Grundlage der Prognose bilden die Zeilen „Gesamt“ in der Tabelle 3-3 (Inzidenz) bzw. in der Tabelle 3-4 (Prävalenz). Aufgrund unterschiedlicher Wachstumsraten für Frauen, Männer und beide Geschlechter zusammengenommen (Gesamt) addieren sich die in dieser Tabelle angegebenen Fallzahlen je Geschlecht nicht zum Wert der Fallzahlen „Gesamt“ auf.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (94)</p> |        |        |        |        |               |        |        |        |        |        |

Die Prognose zeigt für die kommenden fünf Jahre eine leichte Steigerung der Inzidenzen für beide Geschlechter und damit auch der Gesamtinzidenz. Folglich ist auch eine steigende Prävalenz zu erwarten, die sich in den errechneten Zahlen widerspiegelt. Diese Entwicklung geht vermutlich indirekt auf die Zunahme eines ungesunden Lebensstils zurück. Ein erhöhter Fettkonsum resultiert häufig in Übergewicht, welcher ein bedeutender Risikofaktor für das Adenokarzinom des Ösophagus darstellt (117). Ein weiterer Faktor für die ansteigende Prävalenz und Inzidenz ist der stetig größer werdende Anteil älterer Menschen in der deutschen Bevölkerung.



Basierend auf den Berechnungen zur Entwicklung der Inzidenz in den kommenden fünf Jahren wurde analog zur Herleitung der Zielpopulation die Entwicklung des GKV-Anteils der Zielpopulation in den kommenden fünf Jahren prognostiziert. Hierfür wurden die prognostizierten Fallzahlen der Inzidenz als Ausgangswert (Schritt 1) der Berechnungen angenommen und der GKV-Anteil der Zielpopulation entsprechend der Annahmen in Tabelle 3-6 für die Jahre 2025 bis 2029 ermittelt (Tabelle 3-8). Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie.

Tabelle 3-8: Prognostizierte Änderung des GKV-Anteils der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Tislelizumab

| Jahr  | 2024             | 2025      | 2026      | 2027      | 2028      | 2029      |
|---|------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <i>GKV-Anteil der Zielpopulation, prognostizierte Fallzahlen</i>                        |                  |           |           |           |           |           |
| Gesamt  | <b>332 – 540</b> | 334 – 544 | 336 – 547 | 338 – 551 | 340 – 554 | 342 – 558 |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: (94) |                  |           |           |           |           |           |

Für den GKV-Anteil der Zielpopulation wurde ebenfalls ein leichter Anstieg der Patientenzahlen in den kommenden fünf Jahren prognostiziert. In der Berechnung der Prognose basierend auf der Inzidenz werden die Annahmen zur Herleitung für die Zielpopulation für das Jahr 2024 herangezogen, sodass die Berechnung mit Unsicherheiten behaftet ist. Weiterentwicklungen im Bereich der Diagnostik und bei den kurativen und palliativen Therapiemöglichkeiten können zu einer früheren Erstdiagnose und einem verlängerten Gesamtüberleben beitragen. Zukünftige Veränderungen im Bevölkerungsstand sowie bei den Mitgliedern der GKV können den Anteil der GKV-Versicherten bezogen auf die Gesamtbevölkerung beeinflussen. Dementsprechend könnten sich Abweichungen des GKV-Anteils der Zielpopulation von den in Tabelle 3-8 prognostizierten Fallzahlen ergeben.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)                                  | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen  | Ausmaß des Zusatznutzens                      | Anzahl der Patienten in der GKV |
|---|---|---|---------------------------------|
| Tislelizumab  | Erwachsene mit einem nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Progression unter oder nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie, für die eine systemische antineoplastische Therapie eine <b>geeignete</b> Therapieoption ist | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen | 332 – 540                       |
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle: (94) |   |   |                                 |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Im Anwendungsgebiet von Tislelizumab unterscheidet der G-BA zwischen zwei Teilpopulationen: zum einen nach Patienten, für die eine systemische antineoplastische Therapie eine geeignete Therapieoption ist (Teilpopulation A), zum anderen nach Patienten, für die eine weitere Chemotherapie keine geeignete Therapieoption ist (Teilpopulation B). Wie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.2 dargelegt ist, sieht BeiGene die Teilpopulation B nicht im Anwendungsgebiet von Tislelizumab, weshalb lediglich für Teilpopulation A Evidenz zur Ableitung eines Zusatznutzens im vorliegenden Dossier dargelegt wird.

Das Ausmaß des Zusatznutzens für Tislelizumab ist in Modul 4 A dargestellt. In der Gesamtbetrachtung ergibt sich für Tislelizumab als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie, für die eine systemische antineoplastische Therapie eine geeignete Therapieoption ist, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zur Behandlung mit Docetaxel, Paclitaxel oder Irinotecan.

Die in Tabelle 3-9 angegebene Anzahl der Patienten in der GKV entspricht der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl von gesetzlich versicherten Patienten in der Zielpopulation des Anwendungsgebiets von Tislelizumab. Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung sowie die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation werden in Abschnitt 3.2.3 bzw. Abschnitt 3.2.4 detailliert beschrieben. Die Berechnung beruht auf öffentlich verfügbaren Quellen zur Inzidenz der Erkrankung (ZfKD) sowie publizierten Daten zur Histologie, zur Verteilung der klinischen Stadien bei Diagnosestellung, zur Resezierbarkeit, zu Progressionsereignissen, zur Eignung für eine antineoplastische Therapie sowie zum Anteil gesetzlich versicherter Patienten. Die Tabelle 3-6 fasst alle Berechnungsschritte zur Herleitung der Zielpopulation zusammen.

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

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

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

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

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

Die Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz des Ösophaguskarzinoms in Deutschland im Abschnitt 3.2.3 erfolgte auf Basis der publizierten Daten des DKR und des ZfKD am RKI.

Für die Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4 wurden ausgehend von der ZfKD-Datenabfrage die Patientenzahlen für das Jahr 2024 geschätzt. Hierbei wurde schrittweise eine Eingrenzung der Patienten unter Hinzunahme definierter Charakteristika vorgenommen (Tabelle 3-6). Die Berechnungen inklusive (inkl.) aller zugrundeliegenden Quellen sind in einer Excel-Datei dokumentiert (94).

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. BeiGene Ireland Limited. Fachinformation Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: November 2024). 2024.
2. World Health Organization (WHO) - International Agency for Research on Cancer (IARC). Globocan 2022 - Fact Sheet Oesophagus. 2024.
3. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg), Zentrum für Krebsregisterdaten (Hrsg) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin. 2023.
4. Huang FL, Yu SJ. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. *Asian J Surg.* 2018;41(3):210-5.
5. World Health Organization (WHO) - International Agency for Research on Cancer (IARC). Globocan 2022 - Fact Sheet Germany. 2024.
6. Uhlenhopp DJ, Then EO, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors. *Clin J Gastroenterol.* 2020;13(6):1010-21.
7. Quint LE, Bogot NR. Staging esophageal cancer. *Cancer Imaging.* 2008;8 Spec No A:S33-42.
8. Health Jade. What is the esophagus? [Available from: <https://healthjade.com/what-is-the-esophagus/>, Accessed: 06.11.2024].
9. Gelberg HB. Comparative anatomy, physiology, and mechanisms of disease production of the esophagus, stomach, and small intestine. *Toxicol Pathol.* 2014;42(1):54-66.
10. DiSiena M, Perelman A, Birk J, Rezaizadeh H. Esophageal Cancer: An Updated Review. *South Med J.* 2021;114(3):161-8.
11. Wu SG, Zhang WW, He ZY, Sun JY, Chen YX, Guo L. Sites of metastasis and overall survival in esophageal cancer: a population-based study. *Cancer Manag Res.* 2017;9:781-8.

12. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Ösophaguskarzinom: Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Version 4.0 - Dezember 2023, AWMF-Registernummer: 021-023OL. 2023.
13. Li J, Xu J, Zheng Y, Gao Y, He S, Li H, et al. Esophageal cancer: Epidemiology, risk factors and screening. *Chin J Cancer Res.* 2021;33(5):535-47.
14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien Ösophaguskarzinom. 2024.
15. Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol.* 2013;19(34):5598-606.
16. Kwatra KS, Prabhakar BR, Jain S, Grewal JS. Sarcomatoid carcinoma (carcinosarcoma) of the esophagus with extensive areas of osseous differentiation: a case report. *Indian J Pathol Microbiol.* 2003;46(1):49-51.
17. Young JL, Jr., Percy CL, Asire AJ, Berg JW, Cusano MM, Gloeckler LA, et al. Cancer incidence and mortality in the United States, 1973-77. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1981(57):1-187.
18. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(23):2241-52.
19. Rogers JE, Sewastjanow-Silva M, Waters RE, Ajani JA. Esophageal cancer: emerging therapeutics. *Expert Opin Ther Targets.* 2022;26(2):107-17.
20. Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, Forman D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut.* 2015;64(3):381-7.
21. Pakzad R, Mohammadian-Hafshejani A, Khosravi B, Soltani S, Pakzad I, Mohammadian M, et al. The incidence and mortality of esophageal cancer and their relationship to development in Asia. *Ann Transl Med.* 2016;4(2):29.
22. World Health Organization (WHO) - International Agency for Research on Cancer (IARC). Globocan 2022 - Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence, Both sexes, in 2022 - Oesophagus. 2024.
23. Chen XX, Zhong Q, Liu Y, Yan SM, Chen ZH, Jin SZ, et al. Genomic comparison of esophageal squamous cell carcinoma and its precursor lesions by multi-region whole-exome sequencing. *Nat Commun.* 2017;8(1):524.
24. Businello G, Parente P, Mastracci L, Pennelli G, Traverso G, Milione M, et al. The Pathologic and Molecular Landscape of Esophageal Squamous Cell Carcinogenesis. *Cancers.* 2020;12(8):2160.
25. Mandard AM, Hainaut P, Hollstein M. Genetic steps in the development of squamous cell carcinoma of the esophagus. *Mutat Res.* 2000;462(2-3):335-42.
26. Qiu SL, Yang GR. Precursor lesions of esophageal cancer in high-risk populations in Henan Province, China. *Cancer.* 1988;62(3):551-7.
27. Taylor PR, Abnet CC, Dawsey SM. Squamous dysplasia--the precursor lesion for esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(4):540-52.
28. Gao H, Wang LD, Zhou Q, Hong JY, Huang TY, Yang CS. p53 tumor suppressor gene mutation in early esophageal precancerous lesions and carcinoma among high-risk populations in Henan, China. *Cancer Res.* 1994;54(16):4342-6.
29. Kawakubo H, Ozawa S, Ando N, Kitagawa Y, Mukai M, Ueda M, et al. Alterations of p53, cyclin D1 and pRB expression in the carcinogenesis of esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep.* 2005;14(6):1453-9.

30. Testa U, Castelli G, Pelosi E. Esophageal Cancer: Genomic and Molecular Characterization, Stem Cell Compartment and Clonal Evolution. *Medicines (Basel)*. 2017;4(3).
31. Shi ZZ, Shang L, Jiang YY, Hao JJ, Zhang Y, Zhang TT, et al. Consistent and differential genetic aberrations between esophageal dysplasia and squamous cell carcinoma detected by array comparative genomic hybridization. *Clin Cancer Res*. 2013;19(21):5867-78.
32. Dey B, Raphael V, Khonglah Y, GiriLynrah K. Expression of Cyclin D1 and P16 in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Middle East J Dig Dis*. 2015;7(4):220-5.
33. Yamamoto S, Yashima K, Kawata S, Hosoda K, Tamoto A, Ikebuchi Y, et al. Frequent aberrant p53 and Fhit expression in endoscopically resected superficial hypopharyngeal cancer and esophageal cancer. *Oncol Lett*. 2017;14(1):587-92.
34. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001;357(9255):539-45.
35. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420(6917):860-7.
36. Karin M. Nuclear factor-kappaB in cancer development and progression. *Nature*. 2006;441(7092):431-6.
37. Taccioli C, Chen H, Jiang Y, Liu XP, Huang K, Smalley KJ, et al. Dietary zinc deficiency fuels esophageal cancer development by inducing a distinct inflammatory signature. *Oncogene*. 2012;31(42):4550-8.
38. Yano Y, Etemadi A, Abnet CC. Microbiome and Cancers of the Esophagus: A Review. *Microorganisms*. 2021;9(8).
39. Castellsague X, Munoz N, De Stefani E, Victora CG, Castelletto R, Rolon PA, et al. Independent and joint effects of tobacco smoking and alcohol drinking on the risk of esophageal cancer in men and women. *Int J Cancer*. 1999;82(5):657-64.
40. Engel LS, Chow WH, Vaughan TL, Gammon MD, Risch HA, Stanford JL, et al. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(18):1404-13.
41. Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol*. 2009;10(11):1033-4.
42. Pandeya N, Olsen CM, Whiteman DC. Sex differences in the proportion of esophageal squamous cell carcinoma cases attributable to tobacco smoking and alcohol consumption. *Cancer Epidemiol*. 2013;37(5):579-84.
43. Appelqvist P, Salmo M. Lye corrosion carcinoma of the esophagus: a review of 63 cases. *Cancer*. 1980;45(10):2655-8.
44. Domper Arnal MJ, Ferrandez Arenas A, Lanás Arbeloa A. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol*. 2015;21(26):7933-43.
45. Sandler RS, Nyren O, Ekblom A, Eisen GM, Yuen J, Josefsson S. The risk of esophageal cancer in patients with achalasia. A population-based study. *JAMA*. 1995;274(17):1359-62.
46. Abnet CC, Arnold M, Wei WQ. Epidemiology of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Gastroenterology*. 2018;154(2):360-73.
47. Chetwood JD, Garg P, Finch P, Gordon M. Systematic review: the etiology of esophageal squamous cell carcinoma in low-income settings. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(1):71-88.
48. Kamangar F, Chow WH, Abnet CC, Dawsey SM. Environmental causes of esophageal cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2009;38(1):27-57, vii.

49. Islami F, Boffetta P, Ren JS, Pedoeim L, Khatib D, Kamangar F. High-temperature beverages and foods and esophageal cancer risk--a systematic review. *Int J Cancer*. 2009;125(3):491-524.
50. Lubin JH, De Stefani E, Abnet CC, Acosta G, Boffetta P, Victora C, et al. Maté Drinking and Esophageal Squamous Cell Carcinoma in South America: Pooled Results from Two Large Multicenter Case–Control Studies. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2014;23(1):107-16.
51. Yang X, Ni Y, Yuan Z, Chen H, Plymoth A, Jin L, et al. Very hot tea drinking increases esophageal squamous cell carcinoma risk in a high-risk area of China: a population-based case-control study. *Clin Epidemiol*. 2018;10:1307-20.
52. Middleton DR, Menya D, Kigen N, Oduor M, Maina SK, Some F, et al. Hot beverages and oesophageal cancer risk in western Kenya: Findings from the ESCCAPE case-control study. *Int J Cancer*. 2019;144(11):2669-76.
53. Okello S, Akello SJ, Dwomoh E, Byaruhanga E, Opio CK, Zhang R, et al. Biomass fuel as a risk factor for esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Environmental health : a global access science source*. 2019;18(60):1-11.
54. Mwachiro MM, Pritchett N, Calafat AM, Parker RK, Lando JO, Murphy G, et al. Indoor wood combustion, carcinogenic exposure and esophageal cancer in southwest Kenya. *Environment International*. 2021;152:106485.
55. Sheikh M, Shakeri R, Poustchi H, Pourshams A, Etemadi A, Islami F, et al. Opium use and subsequent incidence of cancer: results from the Golestan Cohort Study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(5):e649-e60.
56. Etemadi A, Poustchi H, Calafat AM, Blount BC, De Jesús VR, Wang L, et al. Opiate and Tobacco Use and Exposure to Carcinogens and Toxicants in the Golestan Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(3):650-8.
57. Akhtar S, Sheikh AA, Qureshi HU. Chewing areca nut, betel quid, oral snuff, cigarette smoking and the risk of oesophageal squamous-cell carcinoma in South Asians: a multicentre case-control study. *Eur J Cancer*. 2012;48(5):655-61.
58. Sheikh M, Poustchi H, Pourshams A, Etemadi A, Islami F, Khoshnia M, et al. Individual and Combined Effects of Environmental Risk Factors for Esophageal Cancer Based on Results From the Golestan Cohort Study. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1416-27.
59. Tran GD, Sun XD, Abnet CC, Fan JH, Dawsey SM, Dong ZW, et al. Prospective study of risk factors for esophageal and gastric cancers in the Linxian general population trial cohort in China. *Int J Cancer*. 2005;113(3):456-63.
60. Golozar A, Etemadi A, Kamangar F, Fazeltabar Malekshah A, Islami F, Nasrollahzadeh D, et al. Food preparation methods, drinking water source, and esophageal squamous cell carcinoma in the high-risk area of Golestan, Northeast Iran. *Eur J Cancer Prev*. 2016;25(2):123-9.
61. Sureda A, Capó X, Tejada S. Minerals (Namely Selenium) and Cancer. 2021. p. 545-68.
62. Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of drinking coffee, mate, and very hot beverages. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):877-8.
63. Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) e. V. The nutrition report 2012. 2012.
64. Liu J, Wang J, Leng Y, Lv C. Intake of fruit and vegetables and risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer*. 2013;133(2):473-85.
65. Choi Y, Song S, Song Y, Lee JE. Consumption of red and processed meat and esophageal cancer risk: meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(7):1020-9.

66. Huang W, Han Y, Xu J, Zhu W, Li Z. Red and processed meat intake and risk of esophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Causes Control*. 2013;24(1):193-201.
67. Jakszyn P, Lujan-Barroso L, Agudo A, Bueno-de-Mesquita HB, Molina E, Sanchez MJ, et al. Meat and heme iron intake and esophageal adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Int J Cancer*. 2013;133(11):2744-50.
68. Salehi M, Moradi-Lakeh M, Salehi MH, Nojomi M, Kolahdooz F. Meat, fish, and esophageal cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Nutr Rev*. 2013;71(5):257-67.
69. Qumseya BJ, Wang H, Badie N, Uzomba RN, Parasa S, White DL, et al. Advanced imaging technologies increase detection of dysplasia and neoplasia in patients with Barrett's esophagus: a meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(12):1562-70.e1-2.
70. Blank S, Bläker H, Schaible A, Lordick F, Grenacher L, Buechler M, et al. Impact of pretherapeutic routine clinical staging for the individualization of treatment in gastric cancer patients. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2012;397(1):45-55.
71. Rice TW, Patil DT, Blackstone EH. 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017;6(2):119-30.
72. 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. *Diagnostic Pathology*. 2023;18(1):48.
73. Demarest CT, Chang AC. The Landmark Series: Multimodal Therapy for Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(6):3375-82.
74. Fang TC, Oh YS, Szabo A, Khan A, Dua KS. Utility of dysphagia grade in predicting endoscopic ultrasound T-stage of non-metastatic esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 2016;29(6):642-8.
75. Jordan T, Mastnak DM, Palamar N, Kozjek NR. Nutritional Therapy for Patients with Esophageal Cancer. *Nutr Cancer*. 2018;70(1):23-9.
76. Reim D, Friess H. Feeding Challenges in Patients with Esophageal and Gastroesophageal Cancers. *Gastrointest Tumors*. 2016;2(4):166-77.
77. Bower MR, Martin RC, 2nd. Nutritional management during neoadjuvant therapy for esophageal cancer. *J Surg Oncol*. 2009;100(1):82-7.
78. Murry DJ, Riva L, Poplack DG. Impact of nutrition on pharmacokinetics of anti-neoplastic agents. *Int J Cancer Suppl*. 1998;11:48-51.
79. Conroy T, Galais M-P, Raoul J-L, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard J-Y, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(3):305-14.
80. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report - Keytruda - Pembrolizumab - Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0097 - 20 May 2021 - EMA/331504/2021 - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2021.
81. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report - Yervoy and OPDIVO - Ipilimumab and Nivolumab - Procedure No. EMEA/H/C/xxxx/WS/2113 - 24 February 2022 - EMA/155438/2022 - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2022.



82. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report - OPDIVO - Nivolumab - Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0107 - 24 February 2022 - EMA/155595/2022 - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2022.
83. Doki Y, Ajani JA, Kato K, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2022;386(5):449-62.
84. Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin CY, Chin K, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(11):1506-17.
85. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Ösophaguskarzinom: Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Version 3.1 - Juni 2022, AWMF-Registernummer: 021-023OL. 2022.
86. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Ösophaguskarzinom: Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Version 3.0 - Oktober 2021, AWMF-Registernummer: 021-023OL. 2021.
87. Thallinger CM, Raderer M, Hejna M. Esophageal cancer: a critical evaluation of systemic second-line therapy. *J Clin Oncol.* 2011;29(35):4709-14.
88. Obermannova R, Alsina M, Cervantes A, Leong T, Lordick F, Nilsson M, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(10):992-1004.
89. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>) - Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers - Version 4.2024 - July 30, 2024. 2024.
90. Kauppila JH, Mattsson F, Brusselaers N, Lagergren J. Prognosis of oesophageal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma following surgery and no surgery in a nationwide Swedish cohort study. *BMJ Open.* 2018;8(5):e021495.
91. Pan X, Yang W, Wen Z, Li F, Tong L, Tang W. Does adenocarcinoma have a worse prognosis than squamous cell carcinoma in patients with cervical cancer? A real-world study with a propensity score matching analysis. *J Gynecol Oncol.* 2020;31(6):e80.
92. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg), Zentrum für Krebsregisterdaten (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin. 2021.
93. Stiles BM, Mirza F, Coppolino A, Port JL, Lee PC, Paul S, et al. Clinical T2-T3N0M0 esophageal cancer: the risk of node positive disease. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(2):491-6; discussion 6-8.
94. BeiGene Germany GmbH. Herleitung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Tislelizumab - ESCC 2L. 2024.
95. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien Ösophaguskarzinom. 2022.
96. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report - OPDIVO - Nivolumab - Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0080 - 15 October 2020 - EMA/CHMP/584553/2020 - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2020.
97. Smyth EC, Lagergren J, Fitzgerald RC, Lordick F, Shah MA, Lagergren P, et al. Oesophageal cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17048.

98. Jaffe DH, Gricar J, DeCongelio M, Mackie DS. A global perspective in second-line treatment patterns for patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Thorac Cancer*. 2022;13(9):1240-57.
99. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Juni 2024. 2024.
100. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-333. 2023.
101. Wörmann B, Al Batran S, Klautke G, Möhler M, Porschen R, Sinn M, et al. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V - Nivolumab (Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, nach Vorbehandlung) - veröffentlicht am 1. April 2021. Vorgangsnummer 2021-01-01-D-618. IQWiG Bericht Nr. 1087. 2021.
102. Högner A, Thuss-Patience P. Immune Checkpoint Inhibition in Oesophago-Gastric Carcinoma. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(2).
103. American Cancer Society. Immunotherapy. 2024.
104. Disis ML. Mechanism of action of immunotherapy. *Semin Oncol*. 2014;41 Suppl 5:S3-13.
105. Bardhan K, Anagnostou T, Boussiotis VA. The PD1:PD-L1/2 Pathway from Discovery to Clinical Implementation. *Front Immunol*. 2016;7:550.
106. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252-64.
107. Salmaninejad A, Valilou SF, Shabgah AG, Aslani S, Alimardani M, Pasdar A, et al. PD-1/PD-L1 pathway: Basic biology and role in cancer immunotherapy. *J Cell Physiol*. 2019;234(10):16824-37.
108. Zhang T, Song X, Xu L, Ma J, Zhang Y, Gong W, et al. The binding of an anti-PD-1 antibody to FcγRI has a profound impact on its biological functions. *Cancer Immunol Immunother*. 2018;67(7):1079-90.
109. Arlauckas SP, Garris CS, Kohler RH, Kitaoka M, Cuccarese MF, Yang KS, et al. In vivo imaging reveals a tumor-associated macrophage-mediated resistance pathway in anti-PD-1 therapy. *Sci Transl Med*. 2017;9(389).
110. Qin S, Finn RS, Kudo M, Meyer T, Vogel A, Ducreux M, et al. RATIONALE 301 study: tislelizumab versus sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *Future Oncol*. 2019;15(16):1811-22.
111. Hong Y, Feng Y, Sun H, Zhang B, Wu H, Zhu Q, et al. Tislelizumab uniquely binds to the CC' loop of PD-1 with slow-dissociated rate and complete PD-L1 blockage. *FEBS Open Bio*. 2021;11(3):782-92.
112. Shen L, Kato K, Kim SB, Ajani JA, Zhao K, He Z, et al. Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2022;JCO2101926.
113. Van Cutsem E, Kato K, Ajani J, Shen L, Xia T, Ding N, et al. Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment of advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE 302): impact on health-related quality of life. *ESMO Open*. 2022;7(4):100517.
114. BeiGene Germany GmbH. Nachberechnungsdokument zur Studie RATIONALE 302. 2024.

115. Ajani J, El Hajbi F, Cunningham D, Alsina M, Thuss-Patience P, Scagliotti GV, et al. Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for European and North American patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: a subgroup analysis of the randomized phase III RATIONALE-302 study. *ESMO Open*. 2024;9(1).
116. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage ICD-10 C15. 2024. [Available from: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html), Accessed: 21.10.2024].
117. Stahl MKE-M. Speiseröhrenkrebs, Ösophaguskarzinom - Ursache und Risikofaktoren. ONKO-Internetportal; 2020. [Available from: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/weitere-krebsarten/speiseroehrenkrebs/ursache-und-risikofaktoren.html>, Accessed: 06.11.2024].
118. Arnold M, Laversanne M, Brown LM, Devesa SS, Bray F. Predicting the Future Burden of Esophageal Cancer by Histological Subtype: International Trends in Incidence up to 2030. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(8):1247-55.
119. Hummel R. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020. Versorgungssituation beim Magen- und Ösophaguskarzinom. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.; 2020.
120. Hummel R. 9. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2022. Ösophagus- und Magenkarzinom. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.; 2022.
121. Hummel R. 10. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2024. Versorgungssituation beim Magen- und Ösophaguskarzinom. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.; 2024.
122. Schlesinger-Raab A, Werner J, Friess H, Hölzel D, Engel J. Age and Outcome in Gastrointestinal Cancers: A Population-Based Evaluation of Oesophageal, Gastric and Colorectal Cancer. *Visc Med*. 2017;33(4):245-53.
123. Loew A, Gretschel S, Weylandt K, Schneider C, Mantke R, Marusch F, et al. Ösophaguskarzinom in Brandenburg – Daten des Klinischen Krebsregisters zur Versorgungsrealität. In: Arbeitsgemeinschaft Gastrointestinale Tumore Land Brandenburg, editor.: *Klinisch-Epidemiologisches Krebsregister Brandenburg-Berlin*; 2019.
124. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C15: Ösophaguskarzinom. Survival. 2022.
125. Sun J-M, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet*. 2021;398(10302):759-71.
126. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, vorbehandelte Patienten) vom 1. Juli 2021. 2021.
127. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2024. 2024. [Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit#1346466>, Accessed: 21.10.2024].

128. Bundesgesundheitsministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte September 2024. Stand: 02. Oktober 2024. 2024.
129. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, vorbehandelte Patienten) vom 1. Juli 2021. 2021.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-16 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)   | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe   | Behandlungsmodus  | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) |
|--|--|---|--|---|--|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |  |   |  |   |  |
| Tislelizumab (Tevimbra®)   | Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie | 1 x pro 21-Tage-Zyklus  | 17,4   | 1   | 17,4   |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>  |  |   |  |   |  |
| <b>Teilpopulation A: Erwachsene nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie, für die eine systemische antineoplastische Therapie eine geeignete Therapieoption ist</b>   |  |   |  |   |  |
| Nivolumab  | Teilpopulation A (nur für Patienten nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie)  | 1 x pro 14-Tage-Zyklus  | 26,1   | 1   | 26,1   |
| Docetaxel <sup>a</sup>   | Teilpopulation A   | 1 x pro 21-Tage-Zyklus <sup>a</sup>   | 17,4   | 1   | 17,4   |
| Paclitaxel <sup>a</sup>  | Teilpopulation A   | 1 x pro 21-Tage-Zyklus <sup>a</sup><br>oder<br>1 x pro 7-Tage-Zyklus <sup>a</sup> | 17,4<br>oder<br>52,2   | 1<br>oder<br>1  | 17,4<br>oder<br>52,2   |
| Irinotecan <sup>a, b</sup>   | Teilpopulation A   | 2 x pro 21-Tage-Zyklus <sup>a</sup>   | 34,8   | 1   | 34,8   |
| <p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>a: Aufgrund der fehlenden Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet sind keine Angaben zur Dosierung in der Fachinformation zu finden. Zur Ermittlung der Kosten wurde daher die Dosierung aus der Studie RATIONALE 302 herangezogen, die durch aktuelle Literatur gestützt wird.</p> |  |   |  |   |  |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)  | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) |
|---|--|------------------|--|---|--|
| <p>b: Irinotecan ist eine weitere relevante Therapieoption im Anwendungsgebiet, die in der ESMO- und in der NCCN-Leitlinie als den Taxanen gleichwertige Option empfohlen wird. Irinotecan kann insbesondere für Patienten eine geeignete Therapieoption sein, die bereits mit einem Taxan vorbehandelt wurden oder für die eine Behandlung mit einem Taxan nicht infrage kommt. Daher stellt Irinotecan aus Sicht von BeiGene eine weitere zVT-Option dar, weshalb die Kosten für die GKV in diesem Abschnitt berichtet werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (1-7)</p> |  |                  |  |   |  |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Tabelle 3-10 zeigt den Behandlungsmodus für Tislelizumab und die zVT für die vom G-BA definierten Teilpopulationen. Die Berechnungen zum Verbrauch sind im Detail der zugrundeliegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten zu entnehmen und erfolgen mit gerundeten Zahlen, die hier auf die erste Nachkommastelle gerundet dargestellt werden (8).

Die zVT wurde durch den G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 22.02.2023 unter Bildung von zwei Teilpopulationen bestimmt (Abschnitt 3.1.2) (9):

- Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Progression unter oder nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie; für die eine systemische antineoplastische Therapie eine **geeignete** Therapieoption ist (Teilpopulation A).
- Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Progression unter oder nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie; für die eine weitere Chemotherapie **keine geeignete** Therapieoption ist (Teilpopulation B).

Tislelizumab ist indiziert für Patienten, die für eine systemische antineoplastische Therapie geeignet sind (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 von BeiGene nicht in das Anwendungsgebiet von Tislelizumab. Letztere sind daher nicht als Teil der Zielpopulation von Tislelizumab anzusehen. Infolgedessen werden die Kosten für die zVT der Teilpopulation B in den folgenden Abschnitten nicht aufgeführt.

**Tislelizumab**

Gemäß Fachinformation werden 200 mg Tislelizumab an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus verabreicht. Die Behandlung wird bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität fortgeführt (1). Dadurch ergeben sich für Tislelizumab 17,4 Behandlungstage im Jahr.

**Zweckmäßige Vergleichstherapien*****Nivolumab***

Zur Behandlung des nicht resezierbaren, fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie werden 240 mg Nivolumab Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus über einen Zeitraum von 30 min i. v. verabreicht. Die Behandlung wird so lange fortgesetzt, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis sie nicht mehr vertragen wird (2). Dadurch ergeben sich für Nivolumab 26,1 Behandlungstage im Jahr.

***Docetaxel***

Docetaxel ist nicht zur Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Daher finden sich keine Vorgaben zur Dosierung in der Fachinformation (10). In der Studie RATIONALE 302 wurde 75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) Docetaxel an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus verabreicht. Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität oder bis zur Erfüllung anderer Behandlungsabbruchkriterien (3). Diese Dosierung wird auch in der NCCN-Guideline zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus nach vorheriger Therapie empfohlen (7). Daraus ergeben sich für Docetaxel 17,4 Behandlungstage im Jahr.

***Paclitaxel***

Paclitaxel ist nicht für die Behandlung von Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Folglich finden sich keine Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen (11, 12). Daher werden das Behandlungsschema aus der Zulassungsstudie RATIONALE 302 sowie die NCCN-Guideline und weitere Quellen herangezogen. Die Gabe von Paclitaxel erfolgte in der Studie RATIONALE 302 an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus mit einer Dosierung von 135 bis 175 mg/m<sup>2</sup> KOF. Es war weiterhin möglich, Paclitaxel in Abhängigkeit von lokalen oder länderspezifischen Leitlinien, wöchentlich mit einer Dosis von 80 bis 100 mg/m<sup>2</sup> KOF zu verabreichen. Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität oder bis zur Erfüllung anderer Behandlungsabbruchkriterien fortgesetzt (3). Daraus ergeben sich für Paclitaxel 17,4 bzw. 52,2 Behandlungstage im Jahr.



Laut NCCN-Guideline ist eine Anpassung der Krebstherapie aufgrund der zu erwartenden Toxizitäten sowie aufgrund patientenindividueller Variabilität, ihrer Vorbehandlung, ihres Ernährungszustands und ihrer Komorbiditäten häufig notwendig (7). Dies wird durch die Angabe von Spannen abgebildet. Die NCCN-Guideline beschreibt verschiedene Behandlungsregime für Paclitaxel darunter auch eine Dosierung von 135 bis 250 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus, die die in der Studie RATIONALE 302 verwendete Spanne von 135 bis 175 mg/m<sup>2</sup> KOF beinhaltet, sowie die wöchentliche Dosierung von 80 mg/m<sup>2</sup> KOF (7). In der Studie ATTRACTION-3 zu Nivolumab wurde ebenfalls Paclitaxel in einer Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF eingesetzt ebenso wie in der Publikation Yamamoto et al. 2021 (4, 5). In beiden Studien erfolgte die Dosierung an Tag 1, 8, 15, 22, 29 und 36 eines 49-Tage-Zyklus mit jeweils einer Woche Behandlungspause an Tag 43 (4, 5).

### ***Irinotecan***

Bei Irinotecan handelt es sich um ein im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassenes Arzneimittel. Daher finden sich keine Angaben zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus in der Fachinformation (13). In der Studie RATIONALE 302 wurde Irinotecan in einer Dosierung von 125 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 und an Tag 8 eines 21-Tage-Zyklus verabreicht. Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität oder bis zur Erfüllung anderer Behandlungsabbruchkriterien fortgesetzt (3). Diese Dosierung wird auch in der NCCN-Guideline zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus nach vorheriger Therapie empfohlen (7). Daraus ergeben sich für Irinotecan 34,8 Behandlungstage im Jahr.

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer).*

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

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)   | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe   | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)   | Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|--|--|--|--|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |  |  |  |  |
| Tislelizumab (Tevimbra®)   | Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie | 17,4   | 200 mg<br>2 Dfl. à 100 mg  | 3.480 mg<br>17,4 x 2 Dfl. à 100 mg   |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>  |  |  |  |  |
| <b>Teilpopulation A: Erwachsene nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie, für die eine systemische antineoplastische Therapie eine geeignete Therapieoption ist</b> |  |  |  |  |
| Nivolumab  | Teilpopulation A (nur für Patienten nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie)  | 26,1   | 240 mg<br>2 Dfl. à 120 mg  | 6.264 mg<br>26,1 x 2 Dfl. à 120 mg   |
| Docetaxel  | Teilpopulation A   | 17,4   | 75 mg/m <sup>2</sup> KOF<br>= 143,3 mg<br>1 Dfl. à 160 mg  | 2.784 mg<br>17,4 x 1 Dfl. à 160 mg   |
| Paclitaxel   | Teilpopulation A   | 17,4   | 135 – 175 mg/m <sup>2</sup> KOF<br>= 257,9 mg – 334,3 mg<br>2 Dfl. à 100 mg +<br>2 Dfl. à 30 mg bis<br>1 Dfl. à 300 mg +<br>2 Dfl. à 30 mg | 4.524 mg – 6.264 mg<br>17,4 x 2 Dfl. à 100 mg +<br>17,4 x 2 Dfl. à 30 mg bis<br>17,4 x 1 Dfl. à 300 mg +<br>17,4 x 2 Dfl. à 30 mg  |
|  |  | 52,2   | 80 – 100 mg/m <sup>2</sup> KOF<br>= 152,8 mg – 191,0 mg<br>1 Dfl. à 100 mg +<br>2 Dfl. à 30 mg bis<br>2 Dfl. à 100 mg                      | 8.352 mg – 10.440 mg<br>52,2 x 1 Dfl. à 100 mg +<br>52,2 x 2 Dfl. à 30 mg bis<br>52,2 x 2 Dfl. à 100 mg  |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)  | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)                                     | Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|---|--|--|--|--|
| Irinotecan <sup>a</sup>   | Teilpopulation A   | 34,8   | 125 mg/m <sup>2</sup> KOF<br>= 238,8 mg<br>2 Dfl. à 100 mg +<br>1 Dfl. à 40 mg | 8.352 mg<br><br>34,8 x 2 Dfl. à 100 mg +<br>34,8 x 1 Dfl. à 40 mg  |
| <p>a: Irinotecan ist eine weitere relevante Therapieoption im Anwendungsgebiet, die in der ESMO- und in der NCCN-Leitlinie als den Taxanen gleichwertige Option empfohlen wird. Irinotecan kann insbesondere für Patienten eine geeignete Therapieoption sein, die bereits mit einem Taxan vorbehandelt wurden oder für die eine Behandlung mit einem Taxan nicht infrage kommt. Daher stellt Irinotecan aus Sicht von BeiGene eine weitere zVT-Option dar, weshalb die Kosten für die GKV in diesem Abschnitt berichtet werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (1-8, 14, 15)</p> |  |  |  |  |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Die Informationen in Tabelle 3-11 zum durchschnittlichen Jahresverbrauch pro Patient von Tislelizumab und Nivolumab wurden den Fachinformationen entnommen (1, 2). Der Jahresverbrauch von Docetaxel, Paclitaxel und Irinotecan entspricht dem Behandlungsschema der Studie RATIONALE 302 (3). Die Dosierungen werden in der NCCN-Leitlinie und der Literatur empfohlen (4, 5, 7, 16). Durch patientenindividuelle Unterschiede in vorheriger Therapie, Ernährungszustand und Komorbiditäten muss die Dosierung von Paclitaxel individuell gewählt werden. Dies wird durch die Angabe von Spannen abgebildet (7). Die Berechnungen zum Verbrauch sind im Detail der zugrundeliegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten zu entnehmen und erfolgten mit gerundeten Zahlen (8).

Der Verbrauch von Wirkstoffen, deren Dosierung sich auf die KOF bezieht, wurde anhand der Du-Bois-Formel für die erwachsene deutsche Bevölkerung wie folgt ermittelt (14):

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

Laut Mikrozensus 2021 beträgt das über alle Altersgruppen ab 18 Jahren gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht in Deutschland 77,7 kg und die durchschnittliche Größe 1,725 m. Daraus ergibt sich eine durchschnittliche KOF von 1,91 m<sup>2</sup> (15). Für die Berechnungen wurde die auf die zweite Nachkommastelle gerundete KOF verwendet.

Mögliche Darreichungsformen wurden der Lauer-Taxe entnommen (17). Für den Verbrauch pro Gabe wurde die zweckmäßigste und wirtschaftlichste Darreichungskombination gewählt. Bei i. v. Behandlungen wird auf ganze Durchstechflaschen (Dfl.) gerundet. Somit ist der Verwurf im Verbrauch pro Gabe und im Jahresverbrauch enthalten (8).

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)   | Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|--|--|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |  |   |
| Tislelizumab (Tevimbra®)   | Tevimbra® (BeiGene Ireland Limited) 2.288,43 € <sup>a</sup><br>PZN: 19158287; 10 mg/ml (100 mg)<br>1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung   | 2.159,03 €<br>(127,40 € <sup>b</sup> ; 2,00 € <sup>c</sup> )  |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>  |  |   |
| <b>Teilpopulation A: Erwachsene nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie, für die eine systemische antineoplastische Therapie eine geeignete Therapieoption ist</b> |  |   |
| Nivolumab  | OPDIVO® (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG) 1.546,96 € <sup>a</sup><br>PZN: 17197047; 10 mg/ml (120 mg)<br>1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  | 1.459,91 €<br>(85,05 € <sup>b</sup> ; 2,00 € <sup>c</sup> )   |

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)  | Kosten pro Packung<br>(zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|---|---|---|
| Docetaxel   | Docetaxel Zentiva (Zentiva Pharma GmbH) 515,78 € <sup>a</sup><br>PZN: 16809347; 20 mg/ml (160 mg)<br>1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  | 489,84 €<br>(23,94 € <sup>b</sup> ; 2,00 € <sup>c</sup> )     |
| Paclitaxel  | Paclitaxel EVER (EVER Valinject GmbH) 289,47 € <sup>a</sup><br>PZN: 14854527; 6 mg/ml (100 mg)<br>1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung   | 274,27 €<br>(13,20 € <sup>b</sup> ; 2,00 € <sup>c</sup> )     |
|   | Paclitaxel EVER (EVER Valinject GmbH) 94,15 € <sup>a</sup><br>PZN: 14854510; 6 mg/ml (30 mg)<br>1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung   | 88,22 €<br>(3,93 € <sup>b</sup> ; 2,00 € <sup>c</sup> )       |
|   | Axitaxel <sup>®</sup> (AxioNovo GmbH) 845,77€ <sup>a</sup><br>PZN: 04616063; 6 mg/ml (300 mg)<br>1 Dfl. Infusionslösungskonzentrat  | 804,17 €<br>(39,60 € <sup>b</sup> ; 2,00 € <sup>c</sup> )     |
| Irinotecan <sup>d</sup>   | Irinotecan HCl AqVida (AqVida GmbH) 196,40 € <sup>a</sup><br>PZN: 14279684; 20 mg/ml (100 mg)<br>1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  | 172,32 €<br>(22,08 € <sup>b</sup> ; 2,00 € <sup>c</sup> )     |
|   | Irinotecan HCl AqVida (AqVida GmbH) 85,60 € <sup>a</sup><br>PZN: 14279678; 20 mg/ml (40 mg)<br>1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  | 74,19 €<br>(9,41 € <sup>b</sup> ; 2,00 € <sup>c</sup> )       |
| <p>a: Apothekenabgabepreis gemäß Lauer-Taxe (Stand: 15.10.2024)<br/> b: Herstellerrabatte nach § 130a SGB V<br/> c: Apothekenabschlag von 2,00 € gemäß § 130 Abs. 1a SGB V<br/> d: Irinotecan ist eine weitere relevante Therapieoption im Anwendungsgebiet, die in der ESMO- und in der NCCN-Leitlinie als den Taxanen gleichwertige Option empfohlen wird. Irinotecan kann insbesondere für Patienten eine geeignete Therapieoption sein, die bereits mit einem Taxan vorbehandelt wurden oder für die eine Behandlung mit einem Taxan nicht infrage kommt. Daher stellt Irinotecan aus Sicht von BeiGene eine weitere zVT-Option dar, weshalb die Kosten für die GKV in diesem Abschnitt berichtet werden.<br/> Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br/> Quellen: (6-8, 17-20)</p> |   |   |

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

In der Tabelle 3-12 werden die Kosten pro Packung für Tislelizumab und die zVT dargestellt. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die wirtschaftlichste Packung gemäß Lauer-Taxe (Stand: 15.10.2024) gewählt (17). Arzneimittel, die außer Vertriebs sind, sowie Musterpackungen und Importpräparate wurden nicht berücksichtigt.

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

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a Sozialgesetzbuch (SGB) V (18) bzw. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013 (20)
- Herstellerrabatte nach § 130a SGB V (19)

### **Zu bewertendes Arzneimittel Tislelizumab**

Der Apothekenabgabepreis von Tislelizumab für eine Durchstechflasche Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit einer Dosis von 100 mg beträgt 2.288,43 €. Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte gemäß § 130 Abs. 1 SGB V und einem 7 % Herstellerrabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 und 1a SGB V ergibt sich ein Packungspreis für Tislelizumab von 2.159,03 € für die GKV.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapien**

Die Apothekenabgabepreise sowie die berücksichtigten gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte sind der Tabelle 3-12 zu entnehmen.

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

Bei Docetaxel, Paclitaxel und Irinotecan handelt es sich nicht um patentgeschützte Wirkstoffe. Demnach ist für diese Wirkstoffe ein gesetzlicher Herstellerrabatt von 6 % für patentfreie und wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V sowie der Apothekenabschlag für verschreibungspflichtige Arzneimittel in Höhe von 2,00 € gemäß § 130 Abs. 1a SGB V anzuwenden. Für Irinotecan fällt zusätzlich ein Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 3b SGB V in Höhe von 10 % an.

Die Berechnungen der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte sind im Detail der zugrundeliegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten zu entnehmen (8). Die Berechnungen erfolgten in Excel anhand gerundeter Zahlen.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe   | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung                          | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|--|--|---|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |  |  |   |   |
| Tislelizumab (Tevimbra®)   | Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie | Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 1 x pro 21-Tage-Zyklus  | 17,4  |

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)  | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe  | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung  | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|---|---|--|---|---|
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>   |   |  |   |   |
| <b>Teilpopulation A: Erwachsene nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie, für die eine systemische antineoplastische Therapie eine geeignete Therapieoption ist</b>  |   |  |   |   |
| Nivolumab   | Teilpopulation A (nur für Patienten nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie) | Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern   | 1 x pro 14-Tage-Zyklus  | 26,1  |
| Docetaxel   | Teilpopulation A  | Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung   | 1 x pro 21-Tage-Zyklus  | 17,4  |
| Paclitaxel  | Teilpopulation A  | Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung   | 1 x pro 21-Tage-Zyklus<br>oder<br>1 x pro 7-Tage-Zyklus                       | 17,4<br>oder<br>52,2  |
|   |   | Dexamethason 2 x 20 mg/Tag   | 1 x pro 21-Tage-Zyklus<br>oder<br>1 x pro 7-Tage-Zyklus                       | 17,4<br>oder<br>52,2  |
|   |   | Diphenhydramin 50 mg i. v. oder ein vergleichbares Antihistamin berechnet am Bsp. von Dimetindenmaleat 1 mg/10 kg KG/Tag | 1 x pro 21-Tage-Zyklus<br>oder<br>1 x pro 7-Tage-Zyklus                       | 17,4<br>oder<br>52,2  |
|   |   | Cimetidin 300 mg/Tag   | 1 x pro 21-Tage-Zyklus<br>oder<br>1 x pro 7-Tage-Zyklus                       | 17,4<br>oder<br>52,2  |
| Irinotecan <sup>a</sup>   | Teilpopulation A  | Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung   | 2 x pro 21-Tage-Zyklus  | 34,8  |
| a: Irinotecan ist eine weitere relevante Therapieoption im Anwendungsgebiet, die in der ESMO- und in der NCCN-Leitlinie als den Taxanen gleichwertige Option empfohlen wird. Irinotecan kann insbesondere für Patienten eine geeignete Therapieoption sein, die bereits mit einem Taxan vorbehandelt wurden oder für die eine Behandlung mit einem Taxan nicht infrage kommt. Daher stellt Irinotecan aus Sicht von BeiGene eine weitere zVT-Option dar, weshalb die Kosten für die GKV in diesem Abschnitt berichtet werden. |   |  |   |   |



| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)                     | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|--|---|---|---|
| Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quellen: (1-3, 8, 10-13, 21-24) |  |   |   |   |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Tabelle 3-13 zeigt die zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen. Diese ergeben sich aus den Angaben in den jeweiligen Fachinformationen (1, 2, 10-13). Berücksichtigt werden direkt mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehende Kosten, sofern regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder sonstiger Leistungen bestehen. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen), die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

#### **Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei der Anwendung von Tislelizumab**

Für die Behandlung mit Tislelizumab fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (1).

#### **Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei der Anwendung von Nivolumab**

Für die Behandlung mit Nivolumab fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (2).

#### **Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei der Anwendung von Docetaxel**

Für die Behandlung mit Docetaxel fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (10).

#### **Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei der Anwendung von Paclitaxel**

Gemäß Fachinformation von Paclitaxel müssen alle Patienten mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten vorbehandelt werden (11, 12).

Das Kortikosteroid Dexamethason wird bei oraler Gabe zweimal am Tag zu je 20 mg verabreicht (11, 12, 23). Dies entspricht einer Tablette pro Gabe. Neben Dexamethason ist die begleitende Medikation mit Diphenhydramin 50 mg i. v. oder einem vergleichbaren Antihistaminikum erforderlich. Das Antihistaminikum Dimetindenmaleat wird exemplarisch herangezogen. Dieses wird in einer Dosierung von 1 mg pro 10 kg Körpergewicht verabreicht (21). Für einen Standardpatienten mit 77,7 kg ergibt sich somit ein Verbrauch von 7,77 mg pro Gabe. Das entspricht zwei Ampullen mit je 4 mg Dimetindenmaleat pro Gabe.

Darüber hinaus erfolgt die Medikation mit einem H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten, mit beispielsweise 300 mg Cimetidin i. v.. Aktuell ist nur eine Injektionsformulierung von Cimetidin 200 mg/2 ml verfügbar. Davon werden zwei Ampullen benötigt, um die erforderliche Dosierung von 300 mg Cimetidin pro Gabe zu ermöglichen (22). Damit ergeben sich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei der Anwendung von Paclitaxel pro Jahr pro Patient abhängig vom Behandlungsmodus 17,4 bzw. 52,2 Gaben mit jeweils einem Kortikosteroid (mit zweimal täglicher Gabe), einem Antihistaminikum und einem H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonist in der entsprechenden Dosierung.

### **Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei der Anwendung von Irinotecan**

Für die Behandlung mit Irinotecan fallen keine zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen an (13).

### **Sonstige GKV-Leistungen**

Neben den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden sonstige GKV-Leistungen bei der Berechnung der Therapiekosten berücksichtigt. Für die Herstellung von zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen und für die Herstellung von parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern fallen jeweils Zuschläge von maximal 100,00 € pro applikationsfertige Einheit an. Die Höhe der Zuschläge zur Herstellung von parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern und von zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen entsprechen dem aktuellen Vorgehen des G-BA (25, 26).

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung  | Kosten pro Leistung in Euro |
|--|-----------------------------|
| Dexamethason 2 x 20 mg pro Behandlungstag<br>(z. B. DEXAMETHASON TAD)  | 2 x 2,34 € <sup>a</sup>     |
| Dimetindenmaleat 1 mg/10 kg KG pro Behandlungstag<br>(z. B. HISTAKUT)  | 6,68 € <sup>a</sup>         |
| Cimetidin 300 mg pro Behandlungstag<br>(z. B. H2-Blocker ratiopharm)   | 3,48 € <sup>a</sup>         |
| <b>Sonstige GKV-Leistungen</b>   |                             |
| Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit<br>monoklonalen Antikörpern                               | 100,00 €                    |
| Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen<br>parenteralen Zubereitung                                   | 100,00 €                    |
| a: Festbetrag<br>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quellen: (8, 17, 25, 26) |                             |

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

Die in Tabelle 3-14 angegebenen Kosten für Begleitmedikationen wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15.10.2024) entnommen (17). Es wurde jeweils die zweckmäßigste und wirtschaftlichste Darreichungsform pro Gabe gewählt. Alle Berechnungen zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte entsprechen der Vorgehensweise zur Berechnung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT in Abschnitt 3.3.3 und sind im Detail der Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten zu entnehmen (8). Die Kostenangaben zur Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung oder einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern entsprechen dem aktuellen Vorgehen des G-BA (25, 26).

*Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)  | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe  | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung                | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro                     |
|---|--|--|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>  |  |  |   |
| Tislelizumab (Tevimbra®)  | Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie | Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 1.740,00 €  |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>   |  |  |   |
| <b>Teilpopulation A: Erwachsene, nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie; für die eine systemische antineoplastische Therapie eine geeignete Therapieoption ist</b> |  |  |   |
| Nivolumab   | Teilpopulation A (nur für Patienten nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie)  | Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 2.610,00 €  |
| Docetaxel   | Teilpopulation A   | Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung     | 1.740,00 €  |
| Paclitaxel  | Teilpopulation A   | Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung     | 21-Tage-Zyklus:<br>1.740,00 €<br>7-Tage-Zyklus:<br>5.220,00 € |
|   |  | Dexamethason 2 x 20 mg pro Behandlungstag                          | 21-Tage-Zyklus:<br>81,43 €<br>7-Tage-Zyklus:<br>244,30 €      |
|   |  | Dimetindenmaleat 1 mg/10 kg KG pro Behandlungstag                  | 21-Tage-Zyklus:<br>116,23 €<br>7-Tage-Zyklus:<br>348,70 €     |
|   |  | Cimetidin 300 mg pro Behandlungstag                                | 21-Tage-Zyklus:<br>60,55 €<br>7-Tage-Zyklus:<br>181,66 €      |
| Irinotecan <sup>a</sup>   | Teilpopulation A   | Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung     | 3.480,00 €  |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)  | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|---|---|---|---|
| <p>a: Irinotecan ist eine weitere relevante Therapieoption im Anwendungsgebiet, die in der ESMO- und in der NCCN-Leitlinie als den Taxanen gleichwertige Option empfohlen wird. Irinotecan kann insbesondere für Patienten eine geeignete Therapieoption sein, die bereits mit einem Taxan vorbehandelt wurden oder für die eine Behandlung mit einem Taxan nicht infrage kommt. Daher stellt Irinotecan aus Sicht von BeiGene eine weitere zVT-Option dar, weshalb die Kosten für die GKV in diesem Abschnitt berichtet werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (6-8)</p> |   |   |   |

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

*Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.*

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)  | Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe   | Arzneimittel -kosten pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro | Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro |
|---|--|---|---|--|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>  |  |   |   |  |   |
| Tislelizumab (Tevimbra®)  | Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie | 75.134,24 €                                       | 0,00 €  | 1.740,00 €   | 76.874,24 €                               |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>   |  |   |   |  |   |
| <b>Teilpopulation A: Erwachsene, nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie; für die eine systemische antineoplastische Therapie eine geeignete Therapieoption ist</b>   |  |   |   |  |   |
| Nivolumab   | Teilpopulation A (nur für Patienten nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie)  | 76.207,30 €                                       | 0,00 €  | 2.610,00 €   | 78.817,30 €                               |
| Docetaxel   | Teilpopulation A   | 8.523,22 €  | 0,00 €  | 1.740,00 €   | 10.263,22 €                               |
| Paclitaxel  | Teilpopulation A   | 12.614,65 € – 28.633,79 €                         | 258,21 € – 774,66 €   | 1.740,00 € – 5.220,00 €  | 14.612,86 € – 34.628,45 €                 |
| Irinotecan <sup>a</sup>   | Teilpopulation A   | 14.575,28 €                                       | 0,00 €  | 3.480,00 €   | 18.055,28 €                               |
| <p>a: Irinotecan ist eine weitere relevante Therapieoption im Anwendungsgebiet, die in der ESMO- und in der NCCN-Leitlinie als den Taxanen gleichwertige Option empfohlen wird. Irinotecan kann insbesondere für Patienten eine geeignete Therapieoption sein, die bereits mit einem Taxan vorbehandelt wurden oder für die eine Behandlung mit einem Taxan nicht infrage kommt. Daher stellt Irinotecan aus Sicht von BeiGene eine weitere zVT-Option dar, weshalb die Kosten für die GKV in diesem Abschnitt berichtet werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (6-8)</p> |  |   |   |  |   |

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

#### **Versorgungssituation**

Das Ösophaguskarzinom stellt eine schwerwiegende Erkrankung dar, die mit einer schlechten Prognose assoziiert ist (27-29). Die Diagnosestellung eines Ösophaguskarzinoms erfolgt oftmals spät, wenn bereits eine lokoregionäre oder gar metastasierte Ausbreitung vorliegt (30, 31). Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet haben keine Aussicht mehr auf Heilung. Für diese Patientenpopulation stehen lediglich palliative Therapieoptionen zur Verfügung. Der Fokus einer palliativen Behandlungssituation liegt in der Verlängerung des Gesamtüberlebens unter bestmöglicher Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei gleichzeitiger Vermeidung schwerer Nebenwirkungen (32). Damit dies gelingt, müssen Krankheitssymptome gelindert und das Auftreten neuer sowie die Verschlechterung bestehender Symptome möglichst verzögert werden. Insbesondere in einer palliativen Behandlungssituation kommt dem Erhalt der Lebensqualität ein hoher Stellenwert zu. Hierbei gewinnen die therapiebegleitenden Nebenwirkungen an Bedeutung, da sie die gesundheitsbezogene Lebensqualität maßgeblich beeinflussen.

Das Anwendungsgebiet von Tislelizumab umfasst erwachsene Patienten mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie. Wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, standen lange Zeit für das vorliegende Anwendungsgebiet ausschließlich Chemotherapien zur Verfügung, deren Evidenz sich hinsichtlich einer Verlängerung des Gesamtüberlebens lediglich auf kleinere Phase-II-Studien stützte oder von anderen Indikationen im Sinne eines Evidenztransfers abgeleitet wurde (33). Im Jahr 2020 erfolgte mit Nivolumab die erste Zulassung einer Immuntherapie für Patienten mit nicht resezierbarem, rezidiviertem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in der Zweitlinie nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (34). In den Jahren 2021 und 2022 folgten für Nivolumab und Pembrolizumab Zulassungen in der Erstlinie (35-37). Der Behandlungsstandard in der Zweitlinie, der sich den Leitlinien für das vorliegende Anwendungsgebiet entnehmen lässt und in Abschnitt 3.2.2 beschrieben ist, ist nach wie vor patientenindividuell und erfolgt nach ärztlichem Ermessen. Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und den ungünstigen Überlebensaussichten besteht demzufolge in dieser Indikation weiterhin ein hoher Bedarf nach neuen wirksamen und sicheren Arzneimitteln, die die Prognose der Patienten mit Ösophaguskarzinom maßgeblich verbessern.

Als hochspezifischer PD-1-Inhibitor trägt Tislelizumab zu einer Erweiterung des Spektrums der immunonkologischen Therapeutika bei. Durch seine spezifischen Studieneinschlusskriterien und dem damit zusammenhängenden breiten Anwendungsgebiet ist Tislelizumab einer größeren Patientenpopulation zugänglich. Die gute Wirksamkeit und die Verträglichkeit konnten bereits in der Phase-III-Studie RATIONALE 302 gezeigt werden (38). Das Gesamtüberleben der Patienten konnte im Rahmen der Studie um 2,3 Monate verlängert werden. Darüber hinaus führte eine Behandlung mit Tislelizumab bei den Patienten zu einer Verdopplung der objektiven Ansprechrate (20,3 % vs. 9,8 %). Im Vergleich zur Behandlung mit einer ICC zeigten die Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, eine gleichbleibende oder sogar bessere Lebensqualität. Auch erlitten trotz längerer Expositionszeit mit Tislelizumab weniger Patienten im Tislelizumab- als im ICC-Arm UE (96,1 % vs. 98,3 %) (siehe Modul 4 A). Insbesondere schwere UE (48,2 % vs. 67,9 %) und SUE (42,7 % vs. 44,2 %) traten unter einer Behandlung mit Tislelizumab seltener auf als unter ICC (siehe Modul 4 A). Den Patienten und Behandelnden steht somit mit Tislelizumab eine zusätzliche vielversprechende Option für die Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus zur Verfügung.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Tislelizumab in der Indikation des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie beträgt gemäß Abschnitt 3.2.4 ca. 332 bis 540 Patienten. Es ist hierbei zu berücksichtigen, dass aufgrund von Patientenpräferenzen, Präferenzen des behandelnden Arztes, Kontraindikationen und Therapieabbrüchen ggf. nicht alle für eine Therapie mit Tislelizumab infrage kommenden Patienten auch tatsächlich mit Tislelizumab behandelt werden.

Damit erfüllt Tislelizumab als Medikament wichtige Ziele der palliativen Behandlung für Patienten mit Ösophaguskarzinom: ein klinisch bedeutsam verlängertes Gesamtüberleben, ein höheres und längeres Therapieansprechen sowie ein günstiges Sicherheitsprofil, das systemischen Chemotherapien überlegen ist.

### **Kontraindikationen**

Gemäß Fachinformation von Tislelizumab sind als Kontraindikationen eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder eine der genannten sonstigen Bestandteile (Natriumcitrat, Citronensäure-Monohydrat, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Trehalose-Dihydrat, Polysorbat 20) zu berücksichtigen (1). Es liegen keine Daten zu dem Anteil an Patienten vor, die die oben genannten Kontraindikationen aufweisen, sodass hierzu eine Auswirkung auf die Versorgungsanteile nicht ermittelt werden kann.

### **Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich**

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



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

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

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

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

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

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

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch wurden den jeweiligen Fachinformationen, den aktuellen Leitlinien zum Ösophaguskarzinom und dem Protokoll zur Studie RATIONALE-302 entnommen (1-3, 7, 10-13, 21-23). Die Berechnung der Kosten erfolgte anhand von Daten aus der Lauer-Taxe (Stand: 15.10.2024), der Arzneimittelpreisverordnung sowie den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten gemäß § 130 SGB V und § 130a SGB V. Das Vorgehen bei der Kostenberechnung für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung und die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern entspricht dem aktuellen Vorgehen des G-BA (25, 26).

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. BeiGene Ireland Limited. Fachinformation Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: November 2024). 2024.
2. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Juni 2024. 2024.
3. BeiGene Ltd. Clinical Study Protocol, Amendment 4.0 -A Randomized, Controlled, Open-label, Global Phase 3 Study Comparing the Efficacy of the anti-PD-1 Antibody Tislelizumab (BGB-A317) versus Chemotherapy as Second Line Treatment in Patients with Advanced Unresectable/Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (Rationale 302). 2020.
4. Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin CY, Chin K, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(11):1506-17.
5. Yamamoto S, Kawakami H, Kii T, Hara H, Kawabata R, Kawada J, et al. Randomized phase II study of docetaxel versus paclitaxel in patients with esophageal squamous cell carcinoma refractory to fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy: OGS1201. *Eur J Cancer.* 2021;154:307-15.
6. Obermannova R, Alsina M, Cervantes A, Leong T, Lordick F, Nilsson M, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(10):992-1004.
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers - Version 4.2024 - July 30, 2024. 2024.
8. BeiGene Germany GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV im Anwendungsgebiet von Tislelizumab. 2024.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-333. 2023.
10. Zentiva Pharma GmbH. Fachinformation Docetaxel Zentiva 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Oktober 2023. 2023.
11. EVER Valinject GmbH. Fachinformation Paclitaxel EVER Pharma 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: November 2019. 2019.
12. AxioNovo GmbH. Fachinformation axitaxel® 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Februar 2020. 2020.
13. AqVida GmbH. Fachinformation Irinotecan HCl AqVida 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Juni 2023. 2023.
14. Du Bois D, Du Bois EF. Clinical Calorimetry Tenth Paper. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Archives of Internal Medicine (Chic).* 1916;XVII(6\_2):863-71.

15. Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus - Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: - Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021. 2023. [Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-ingesamt.html>, Accessed: 21.10.2024].
16. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-76.
17. Lauer Fischer GmbH. WEBAPO Infosystem LAUER-Taxe Kompetenz online [Datenstand: 15.10.2024]. 2024. [Available from: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>, Accessed: 21.10.2024].
18. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Sozialgesetzbuch (SGB V) Fünftes Buch Gesetzliche Krankenversicherung (Stand: Zuletzt geändert durch Art. 2 G v. 16.9.2022 I 1454) § 130 SGB V Rabatt. 2022. [Available from: <https://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/130.html>, Accessed: 21.10.2024].
19. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Sozialgesetzbuch (SGB V) Fünftes Buch Gesetzliche Krankenversicherung (Stand: Zuletzt geändert durch Art. 2 G v. 16.9.2022 I 1454). § 130a SGB V Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer. 2022. [Available from: <https://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/130a.html>, Accessed: 21.10.2024].
20. GKV-Spitzenverband. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach §130 SGB V vom 20. Juni 2013 zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen und dem Deutschen Apothekerverband e. V. 2013.
21. Gebro Pharma GmbH. Fachinformation Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung, Stand: Februar 2018. 2018.
22. ratiopharm GmbH. Fachinformation H2Blocker-ratiopharm® 200 mg/2 ml Injektionslösung, Stand: Dezember 2013. 2013.
23. TAD Pharma GmbH. Fachinformation Dexamethason® TAD 20 mg/ - 40 mg Tabletten, Stand: Januar 2022. 2022.
24. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen: Preisbildung für parenterale Lösungen Änderungsfassung mit Stand 1. März 2022. 2022.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Melanom (Stadium IIB oder IIC), adjuvante Therapie,  $\geq 12$  Jahre, Monotherapie) vom 21. März 2024. 2024.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Midostaurin (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Grenze: systemische Mastozytose) vom 2. Mai 2024. 2024.
27. Huang FL, Yu SJ. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. *Asian J Surg.* 2018;41(3):210-5.

28. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg), Zentrum für Krebsregisterdaten (Hrsg) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin. 2023.
29. Uhlenhopp DJ, Then EO, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors. Clin J Gastroenterol. 2020;13(6):1010-21.
30. Demarest CT, Chang AC. The Landmark Series: Multimodal Therapy for Esophageal Cancer. Ann Surg Oncol. 2021;28(6):3375-82.
31. Rogers JE, Sewastjanow-Silva M, Waters RE, Ajani JA. Esophageal cancer: emerging therapeutics. Expert Opin Ther Targets. 2022;26(2):107-17.
32. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Ösophaguskarzinom: Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Version 4.0 - Dezember 2023, AWMF-Registernummer: 021-023OL. 2023.
33. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien Ösophaguskarzinom. 2022.
34. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report - OPDIVO - Nivolumab - Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0080 - 15 October 2020 - EMA/CHMP/584553/2020 - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2020.
35. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report - Keytruda - Pembrolizumab - Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0097 - 20 May 2021 - EMA/331504/2021 - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2021.
36. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report - Yervoy and OPDIVO - Ipilimumab and Nivolumab - Procedure No. EMEA/H/C/xxxx/WS/2113 - 24 February 2022 - EMA/155438/2022 - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2022.
37. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report - OPDIVO - Nivolumab - Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0107 - 24 February 2022 - EMA/155595/2022 - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2022.
38. Shen L, Kato K, Kim SB, Ajani JA, Zhao K, He Z, et al. Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study. J Clin Oncol. 2022;JCO2101926.

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation**

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

Die Abkürzungen ESCC (Esophageal Squamous Cell Carcinoma) und OSCC (Oesophageal Squamous Cell Carcinoma) werden synonym für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus verwendet.

#### **Anwendungsgebiet**

Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Oesophageal Squamous Cell Carcinoma, OSCC)

Tevimbra® als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten OSCC nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten.

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

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

#### ***Tevimbra®-Monotherapie***

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

#### ***Dauer der Behandlung***

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

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

Eine Dosisreduzierung von Tevimbra® als Monotherapie oder in der Kombinationstherapie wird nicht empfohlen. Tevimbra® soll, wie in Tabelle 3-17 beschrieben, basierend auf Sicherheit und Verträglichkeit ausgesetzt oder abgesetzt werden.

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

Tabelle 3-17: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für Tevimbra®

| <b>Immunvermittelte Nebenwirkung</b>                                      | <b>Schweregrad<sup>1</sup></b>                                      | <b>Behandlungsmodifikation für Tevimbra®</b>   |
|---|---|--|
| Pneumonitis   | Grad 2  | Aussetzen <sup>2,3</sup>   |
|   | Wiederkehrender Grad 2; Grad 3 oder 4                               | Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>  |
| Hepatitis   | ALT oder AST > 3 bis 8 x ULN oder Gesamtbilirubin > 1,5 bis 3 x ULN | Aussetzen <sup>2,3</sup>   |
|   | ALT oder AST > 8 x ULN oder Gesamtbilirubin > 3 x ULN               | Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>  |
| Ausschlag   | Grad 3  | Aussetzen <sup>2,3</sup>   |
|   | Grad 4  | Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>  |
| Schwere kutane Nebenwirkungen (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs) | Vermutete SCARs, einschließlich SJS oder TEN                        | Aussetzen <sup>2,3</sup><br>Bei Verdacht auf SJS oder TEN darf die Behandlung nur dann wieder aufgenommen werden, wenn SJS/TEN in Absprache mit dem/den zuständigen Facharzt/Fachärztin ausgeschlossen wurde.  |
|   | Bestätigte SCARs, einschließlich SJS oder TEN                       | Dauerhaft absetzen   |
| Kolitis   | Grad 2 oder 3   | Aussetzen <sup>2,3</sup>   |
|   | Wiederkehrender Grad 3; Grad 4                                      | Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>  |
| Myositis/Rhabdomyolyse  | Grad 2 oder 3   | Aussetzen <sup>2,3</sup>   |
|   | Wiederkehrender Grad 3; Grad 4                                      | Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>  |
| Hypothyreose  | Grad 2, 3 oder 4  | Eine Hypothyreose kann ohne Behandlungsunterbrechung mit einer Substitutionstherapie behandelt werden.   |
| Hyperthyreose   | Grad 3 oder 4   | Aussetzen <sup>2</sup><br>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. |

| <b>Immunvermittelte Nebenwirkung</b> | <b>Schweregrad<sup>1</sup></b>   | <b>Behandlungsmodifikation für Tevimbra®</b>  |
|--------------------------------------|--|---|
| Nebenniereninsuffizienz              | Grad 2   | Erwägen Sie, die Behandlung so lange auszusetzen, bis sie durch eine HRT kontrolliert wird.   |
|                                      | Grad 3 oder 4  | Aussetzen <sup>3</sup><br>Bei Grad 3 oder 4, der sich auf einen Grad $\leq 2$ verbessert hat und mit HRT kontrolliert wird, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra® nach Ausschleichen des Kortikosteroids in Betracht gezogen werden. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden. <sup>3</sup>         |
| Hypophysitis                         | Grad 2   | Erwägen Sie, die Behandlung so lange auszusetzen, bis sie durch eine HRT kontrolliert wird.   |
|                                      | Grad 3 oder 4  | Aussetzen <sup>2,3</sup><br>Bei Grad 3 oder 4, der sich auf einen Grad $\leq 2$ verbessert hat und mit einer HRT kontrolliert wird, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra® nach Ausschleichen des Kortikosteroids in Betracht gezogen werden. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden. <sup>3</sup> |
| Diabetes mellitus Typ 1              | Diabetes mellitus Typ 1 mit Hyperglykämie Grad $\geq 3$ (Glukose $> 250$ mg/dl oder $> 13,9$ mmol/l) oder mit Ketoazidose assoziiert | Aussetzen<br>Bei Grad 3 oder 4, der sich unter einer Insulintherapie auf einen Grad $\leq 2$ verbessert hat, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra® in Betracht gezogen werden, sobald der Stoffwechsel unter Kontrolle ist. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden.                               |
| Nephritis mit Nierenfunktionsstörung | Grad 2 (Kreatinin $> 1,5$ bis $3 \times$ Baseline oder $> 1,5$ bis $3 \times$ ULN)   | Aussetzen <sup>2,3</sup>  |
|                                      | Grad 3 (Kreatinin $> 3 \times$ Baseline oder $> 3$ bis $6 \times$ ULN) oder Grad 4 (Kreatinin $> 6 \times$ ULN)                      | Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>   |
| Myokarditis                          | Grad 2, 3 oder 4   | Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>   |
| Neurologische Toxizitäten            | Grad 2   | Aussetzen <sup>2,3</sup>  |
|                                      | Grad 3 oder 4  | Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>   |

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

### ***Besondere Patientengruppen***

#### *Kinder und Jugendliche*

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

#### *Ältere Patienten*

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



### *Patienten mit Nierenfunktionsstörung*

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

### *Patienten mit Leberfunktionsstörung*

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

### **Art der Anwendung**

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

Die erste Infusion muss über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wenn dies gut vertragen wird, können die nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht werden. Die Infusion sollte über einen intravenösen Zugang erfolgen, der einen sterilen, pyrogenfreien 0,2- oder 0,22-µm-Inline- oder Add-on-Filter mit geringer Proteinbindungskapazität enthält.

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

### **Gegenanzeigen**

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

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### ***Rückverfolgbarkeit***

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

#### ***Patientenkarte***

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

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

***Immunvermittelte Nebenwirkungen***

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

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Abklärung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen, einschließlich Infektionen, sichergestellt werden. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung sollte Tislelizumab ausgesetzt und Kortikosteroide verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Auf der Grundlage begrenzter Daten aus klinischen Studien kann die Verabreichung anderer systemischer Immunsuppressiva bei Patienten in Betracht gezogen werden, deren immunvermittelte Nebenwirkungen durch die Anwendung von Kortikosteroiden nicht kontrolliert werden können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation). Nach einer Besserung auf einen Grad  $\leq 1$  sollte ein Ausschleichen der Kortikosteroide eingeleitet und über mindestens einen Monat fortgesetzt werden.

***Immunvermittelte Pneumonitis***

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

Patienten mit immunvermittelter Pneumonitis sollten entsprechend der in Tabelle 3-17 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

***Immunvermittelte Hepatitis***

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

Patienten mit immunvermittelter Hepatitis sollten entsprechend den in Tabelle 3-17 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

***Immunvermittelte Hautreaktionen***

Bei Patienten, die Tislelizumab erhielten, wurde über immunvermittelten Ausschlag oder Dermatitis berichtet. Die Patienten sollten bei Verdacht auf Hautreaktionen überwacht werden und andere Ursachen sollen ausgeschlossen werden. Je nach Schweregrad der unerwünschten Hautreaktionen soll Tislelizumab, wie in Tabelle 3-17 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) empfohlen, ausgesetzt oder dauerhaft abgesetzt werden.

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

***Immunvermittelte Kolitis***

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

Patienten mit immunvermittelter Kolitis sollen gemäß den in Tabelle 3-17 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

***Immunvermittelte Endokrinopathien***

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

Patienten mit immunvermittelten Endokrinopathien sollen gemäß den in Tabelle 3-17 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### *Schilddrüsenerkrankungen*

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

### *Nebenniereninsuffizienz*

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

### *Hypophysitis*

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

### *Diabetes mellitus Typ 1*

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

### ***Immunvermittelte Nephritis mit Nierenfunktionsstörung***

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

Patienten mit immunvermittelter Nephritis mit Nierenfunktionsstörung sollen gemäß den in Tabelle 3-17 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### ***Andere immunvermittelte Nebenwirkungen***

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

Patienten mit anderen immunvermittelten Nebenwirkungen sollen entsprechend den in Tabelle 3-17 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### ***Abstoßung eines soliden Organtransplantats***

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

### ***Infusionsbedingte Reaktionen***

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

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion sollten gemäß den Empfehlungen in Tabelle 3-17 behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### ***Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten***

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

***Patienten unter Natrium-kontrollierter Diät***

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

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Tislelizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der durch katabolischen Abbau aus der Blutzirkulation entfernt wird. Daher wurden keine formellen pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Da monoklonale Antikörper nicht durch Cytochrom-P450-Enzyme (CYP) oder andere arzneimittelabbauende Enzyme metabolisiert werden, ist nicht zu erwarten, dass die Hemmung oder Induktion dieser Enzyme durch gleichzeitig verabreichte Arzneimittel die Pharmakokinetik von Tislelizumab beeinflusst.

Die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden und anderen Immunsuppressiva vor Beginn der Behandlung mit Tislelizumab soll mit Ausnahme von niedrigen Dosen systemischer Kortikosteroide (10 mg/Tag Prednison oder ein Äquivalent) aufgrund ihrer potenziellen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität und Wirksamkeit von Tislelizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide und andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Behandlung mit Tislelizumab eingesetzt werden, um immunvermittelte Nebenwirkungen zu behandeln (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

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

Tislelizumab darf bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Tislelizumab aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist. Frauen im gebärfähigen Alter sollen während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Gabe von Tislelizumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (Methoden mit weniger als 1 % Versagensrate).

***Schwangerschaft***

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

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

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

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

### ***Stillzeit***

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

Wegen des Potenzials für schwerwiegende Nebenwirkungen bei gestillten Neugeborenen/Kindern durch Tevimbra<sup>®</sup> soll Frauen geraten werden, während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Gabe von Tevimbra<sup>®</sup> nicht zu stillen.

### ***Fertilität***

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

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

### **Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch**

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

**Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen**

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

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.



### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Tabelle 3-18: Zusammenfassung zu Pharmakovigilanzaktivitäten und der Maßnahmen zur Risikominimierung

| Sicherheitsbedenken                     | Maßnahmen zur Risikominimierung   | Pharmakovigilanzaktivitäten   |
|---|---|---|
| <b>Wichtiges identifiziertes Risiko</b> |   |   |
| Immunvermittelte Nebenwirkungen         | <p><b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>SmPC Abschnitt 4.2, wo Vorgaben zu Aufschub oder Absetzen der Dosis gegeben werden</p> <p>SmPC Abschnitt 4.4, wo Angaben zur Rückverfolgbarkeit und Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen gegeben werden</p> <p>SmPC Abschnitt 4.8, wo immunvermittelte Nebenwirkungen gelistet werden</p> <p>Packungsbeilage Abschnitt 2 und Abschnitt 4, wo Angaben zu Anzeichen und Symptomen für die frühzeitige Erkennung/Identifizierung möglicher immunvermittelter Nebenwirkungen und die Aufforderung einer sofortigen Benachrichtigung des behandelnden Arztes bei Auftreten von Anzeichen und Symptomen gegeben werden</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Patientenkarte</p> <p><b>Rechtsstatus:</b></p> <p>Verschreibungspflichtig</p> | <p><b>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</b></p> <p>Checkliste für ein gezieltes Follow-Up</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</b></p> <p>Keine</p> |

| Sicherheitsbedenken  | Maßnahmen zur Risikominimierung   | Pharmakovigilanzaktivitäten  |
|--|---|--|
| <b>Wichtiges potenzielles Risiko</b>   |   |  |
| Reproduktions- und Entwicklungstoxizität   | <p><b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</b><br/>SmPC Abschnitt 4.6, wo Angaben für Frauen im gebärfähigen Alter zur Empfängnisverhütung und für stillende Frauen das Stillen von Neugeborenen/Kindern während der Behandlung mit Tislelizumab zu unterlassen und für Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung und für 4 Monate nach der letzten Gabe von Tislelizumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden, gegeben werden</p> <p>SmPC Abschnitt 5.3</p> <p>Packungsbeilage Abschnitt 2, wo Angaben zu Anzeichen und Symptomen für die frühzeitige Erkennung/Identifizierung und die Aufforderung einer sofortigen Benachrichtigung des behandelnden Arztes bei Auftreten von Anzeichen und Symptomen gegeben werden</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b><br/>Keine</p> <p><b>Rechtsstatus:</b><br/>Verschreibungspflichtig</p> | <p><b>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</b><br/>Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</b><br/>Keine</p> |
| <b>Fehlende Informationen</b>  |   |  |
| Keine  |   |  |
| <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br/>Quelle: (1)</p> |   |  |

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

#### Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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

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

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

Die Patientenkarte muss die folgenden Schlüsselemente enthalten:

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

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

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

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

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

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

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

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-19 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

| Num-<br>mer | Bezeichnung der<br>ärztlichen Leistung   | Zitat(e) aus der Fachinformation<br>mit dem jeweils stärksten<br>Empfehlungsgrad (kann / sollte /<br>soll / muss / ist et cetera) und<br>Angabe der genauen Textstelle<br>(Seite, Abschnitt)   | Einstufung aus Sicht des<br>pharmazeutischen<br>Unternehmers, ob es sich um<br>eine zwingend erforderliche<br>Leistung handelt (ja/nein) |
|-------------|--|--|--|
| 1           | Einleitung/Überwachung<br>medikamentöser<br>Therapiemaßnahmen<br>Infusion<br>Infusionsbedingte<br>Reaktionen | <p>„Die Behandlung mit Tevimbra® muss von in der Krebstherapie erfahrenen Ärzten eingeleitet und überwacht werden.“<br/>(Seite 1, Abschnitt 4.2)</p> <p>„Tevimbra® ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss als Infusion verabreicht werden und darf nicht als intravenöse Druck- oder einmalige Bolusinjektion verabreicht werden.“</p> <p>„Die erste Infusion muss über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wenn dies gut vertragen wird, können die nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht werden. Die Infusion sollte über einen intravenösen Zugang erfolgen, der einen sterilen, pyrogenfreien 0,2- oder 0,22-µm-Inline- oder Add-on-Filter mit geringer Proteinbindungskapazität enthält.“<br/>(Seite 1, Abschnitt 4.2)</p> <p>„Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion überwacht werden.“<br/>(Seite 4, Abschnitt 4.4)</p> | Ja   |
| 2           | Lungen- und<br>Röntgenuntersuchung   | <p>„Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis überwacht werden. Patienten mit Verdacht auf Pneumonitis sollten mittels Röntgenbildgebung untersucht und infektiöse oder krankheitsbedingte Ursachen ausgeschlossen werden.“<br/>(Seite 3, Abschnitt 4.4)</p>  | Ja   |

| Num-mer | Bezeichnung der ärztlichen Leistung            | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)   | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|---------|--|---|--|
| 3       | Leberuntersuchung und -funktionsstest          | „Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hepatitis und Veränderungen der Leberfunktion überwacht werden. Leberfunktionstests sollten vor Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung durchgeführt werden.“<br>(Seite 3, Abschnitt 4.4)  | Ja   |
| 4       | Allergologische Untersuchung                   | „Die Patienten sollten bei Verdacht auf Hautreaktionen überwacht werden und andere Ursachen sollen ausgeschlossen werden.“<br>(Seite 3, Abschnitt 4.4)  | Ja   |
| 5       | Untersuchung auf entzündliche Darmerkrankungen | „Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis überwacht werden. Infektiöse und krankheitsbedingte Ursachen sollen ausgeschlossen werden.“<br>(Seite 4, Abschnitt 4.4)   | Ja   |
| 6       | Immunvermittelte Hautreaktionen                | „Die Patienten sollten auf Anzeichen oder Symptome von SCARs (z. B. Vorzeichen eines Fiebers, grippeähnliche Symptome, Schleimhautläsionen oder fortschreitender Hautausschlag) überwacht werden, und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden.“<br>(Seite 3, Abschnitt 4.4) | Ja   |
| 7       | Immunvermittelte Endokrinopathien              | „Bei immunvermittelten Endokrinopathien kann eine langfristige Hormonersatztherapie (hormone replacement therapy, HRT) erforderlich sein.“<br>(Seite 4, Abschnitt 4.4)  | Nein   |

| Num-mer | Bezeichnung der ärztlichen Leistung  | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)   | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|---------|--------------------------------------|---|--|
| 8       | Schilddrüsenfunktionswerte           | „Die Patienten sollen (zu Beginn der Behandlung, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und je nach klinischer Bewertung) auf Veränderungen der Schilddrüsenfunktion und auf klinische Anzeichen und Symptome von Schilddrüsenerkrankungen überwacht werden.“<br>(Seite 4, Abschnitt 4.4) | Ja   |
| 9       | Nebennierenfunktion<br>Hormonspiegel | „Die Überwachung der Nebennierenfunktion und der Hormonspiegel sollte in Betracht gezogen werden.“<br>(Seite 4, Abschnitt 4.4)  | Nein   |
| 10      | Hypophysenfunktion<br>Hormonspiegel  | „Die Überwachung der Hypophysenfunktion und der Hormonspiegel sollte in Betracht gezogen werden.“<br>(Seite 4, Abschnitt 4.4)   | Nein   |
| 11      | Glykämietest                         | „Die Patienten sollten auf Hyperglykämie und andere Anzeichen und Symptome von Diabetes überwacht werden.“<br>(Seite 4, Abschnitt 4.4)  | Ja   |
| 12      | Serumkreatinin                       | „Die Patienten sollen auf Veränderungen der Nierenfunktion (erhöhtes Serumkreatinin) überwacht werden und andere Ursachen für Nierenfunktionsstörungen sollten ausgeschlossen werden.“<br>(Seite 4, Abschnitt 4.4)  | Ja   |

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Stand der Fachinformation ist November 2024 (1).



*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-19, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-19 bei.*

Nicht zutreffend.

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

Die Verfügbarkeit entsprechender Gebührenordnungspositionen für die in Tabelle 3-19 aufgeführten ärztlichen Leistungen wurde auf Basis des EBM mit dem Stand vom 4. Quartal 2024 geprüft (2).

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

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

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

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

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