

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tislelizumab (Tevimbra[®])

BeiGene Germany GmbH

Modul 1 E

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 20.12.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Tislelizumab + CF – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ der Studie RATIONALE 306.....	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	30
Tabelle 1-13: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für Tevimbra®	31

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
Alpha-ID	Alpha-Identifikator
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	Beziehungsweise
CF	Cisplatin + 5-Fluorouracil
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CPS	Combined Positive Score
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450-Enzym
dl	Deziliter
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
EORTC QLQ-OES18	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Oesophagus Cancer Module
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5-Dimension Visual Analogue Scale
ESCC	Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Esophageal Squamous Cell Carcinoma), amerikanisch-englische Variante
Fc	Kristallisierbares Fragment (Fragment, Crystallizable)
G	Magen (Gastric)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastroösophagealer Übergang (Gastroesophageal Junction)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HER2	Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2
HR	Hazard Ratio

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
HRT	Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy)
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Classification of Disease 10th edition)
inkl.	Inklusive
IVD	In-vitro-Diagnostikum
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Kleinster relevanter Unterschied (Minimal Important Difference)
mg	Milligramm
mmol	Millimol
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed-Effects Model for Repeated Measures)
MWD	Mittelwertdifferenz
n	Anzahl der Patienten mit einem Ereignis pro Studienarm
N	Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
NCI	National Cancer Institute
NE	Nicht berechenbar (Not Estimable)
NR	Nicht erreicht (Not Reached)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
OSCC	Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Oesophageal Squamous Cell Carcinoma), britisch-englische Variante
P + CF	Placebo + Cisplatin + 5-Fluorouracil
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
SCAR	Schwere kutane Nebenwirkung (Severe Cutaneous Adverse Reaction)
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
T + CF	Tislelizumab + Cisplatin + 5-Fluorouracil
TAP	Tumor Area Positivity
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
UE	Unerwünschte Ereignisse
ULN	Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)
vs.	Versus
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Tevimbra [®] in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus (Oesophageal Squamous Cell Carcinoma, OSCC) bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von $\geq 5\%$ aufweisen.	25.11.2024	E
Die Abkürzungen ESCC (Esophageal Squamous Cell Carcinoma) und OSCC (Oesophageal Squamous Cell Carcinoma) werden synonym für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus verwendet. a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
E	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score \geq 5%) in Erstlinienbehandlung ^c	<p><u>Teilpopulation A^d</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platin-basierter Kombinationschemotherapie^e <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab^e <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie^f <p><u>Teilpopulation B^d</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin in Kombination mit 5-FU
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. c: Zugelassenes Anwendungsgebiet. d: In Anlehnung an die im Beratungsgespräch vom G-BA benannten Teilpopulationen (siehe Modul 3 E, Abschnitt 3.1) werden im vorliegenden Dossier Patienten mit einer PD-L1-Expression von \geq 10 % (TAP-Score von \geq 10 %) der Teilpopulation A und mit einer PD-L1-Expression von \geq 5 % bis < 10 % (TAP-Score von \geq 5 % bis < 10 %) der Teilpopulation B zugeordnet. e: Nur für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression \geq 1 % f: Nur für Patientinnen und Patienten mit einem CPS \geq 10 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) basiert auf dem Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 22.02.2023 und dessen Niederschrift (Vorgangsnummer: 2022-B-332).

Die BeiGene Germany GmbH folgt der vom G-BA benannten zVT für das zugelassene Anwendungsgebiet von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie.

Der G-BA hat für zwei Teilpopulationen unterschiedliche zVT-Optionen bestimmt. Teilpopulation A, Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in der Erstlinientherapie mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ oder einem Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 und Teilpopulation B, Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in der Erstlinientherapie, die keine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und keinen CPS ≥ 10 aufweisen. In Anlehnung an die im Beratungsgespräch vom G-BA benannten Teilpopulationen (siehe Modul 3 E, Abschnitt 3.1) werden im vorliegenden Dossier Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 10\%$ (Tumor Area Positivity (TAP)-Score von $\geq 10\%$) der Teilpopulation A und mit einer PD-L1-Expression von $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ (TAP-Score von $\geq 5\%$ bis $< 10\%$) der Teilpopulation B zugeordnet. Für die Teilpopulation A liegen keine direkt vergleichenden Daten gegenüber einer vom G-BA festgelegten zVT vor. Die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens erfolgt für Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) (Tislelizumab + CF) gegenüber Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU (Placebo + CF) bei Patienten der Teilpopulation B. Die Grundlage der Bewertung ist die randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, globale, multizentrische Phase-III-Studie RATIONALE 306, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie verglichen wird.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Der medizinische Nutzen von Tislelizumab hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit wurde im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens für die Behandlung Erwachsener mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) in Erstlinienbehandlung von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) festgestellt und bestätigt. Das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie führte zur anschließenden Zulassung.

Im vorliegenden Dossier erfolgt die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU auf Grundlage der Ergebnisse der randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden, globalen, multizentrischen Phase-III-Studie RATIONALE 306.

In Tabelle 1-7 werden Ergebnisse sowie die Aussagesicherheit und das Ausmaß zum medizinischen Zusatznutzen von Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU hinsichtlich der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit für Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 % zusammengefasst.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Tislelizumab + CF – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ der Studie RATIONALE 306

Nutzen- dimension / Endpunkt	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f} p-Wert	
Mortalität (ITT-Analyseset) – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$						
OS	7/13 (53,8)	26,5 [16,4; NE]	12/17 (70,6)	11,8 [7,0; NE]	HR: 0,611 [0,189; 1,975] 0,4086	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen ^g
Morbidität (ITT-Analyseset) – Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$						
PFS	9/13 (69,2)	6,9 [2,8; NE]	15/17 (88,2)	4,4 [1,3; 8,5]	HR: 0,580 [0,216; 1,557] 0,2759	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen ^g
ORR	11/13 (84,6)	-	8/17 (47,1)	-	RR: 1,477 [0,952; 2,292] 0,1117	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen ^g
EQ-5D VAS	<i>Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 15 Punkte)</i>					Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen ^g
	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>					
	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
EORTC QLQ-C30 (Symptom- skalen)	<i>Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>					Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen ^g
	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>					
	<i>Übelkeit und Erbrechen</i>					
	11/13	-	17/17	-	MWD: -12,78 [-20,99; -4,57] 0,0038 Hedges' g: -1,35 [-2,29; -0,41]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension / Endpunkt	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f} p-Wert	
	<i>Diarrhö</i>					
	11/13	-	17/17	-	MWD: -8,96 [-15,84; -2,08] 0,0125 Hedges' g: -1,22 [-2,19; -0,25]	
EORTC QLQ-OES18	<i>Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>					
	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>					
	<i>Reflux</i>					
	11/13	-	17/17	-	MWD: -8,58 [-14,10; -3,06] 0,0036 Hedges' g: -1,52 [-2,56; -0,48]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen ^g
	<i>Würgereiz beim Schlucken</i>					
11/13	-	17/17	-	MWD: -18,61 [-31,24; -5,97] 0,0060 Hedges' g: -1,30 [-2,25; -0,35]		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (ITT-Analyseset) – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 %						
EORTC QLQ-C30 (Funktions- skalen und allgemeiner Gesundheits- zustand)	<i>Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (MID ≥ 10 Punkte)</i>					
	<i>Rollenfunktion</i>					
	2/13 (15,4)	NR [2,3; NE]	9/17 (52,9)	1,4 [0,7; NE]	HR: 0,177 [0,036; 0,879] 0,0198	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen ^g
	<i>Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline</i>					
Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede						
Sicherheit (Safety-Analyseset) – Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 %						
<i>Gesamtraten</i>						
UE unabhängig vom Schweregrad	13/13 (100,00)	0,1 [0,1; 0,1]	17/17 (100,00)	0,1 [0,1; 0,1]	HR: 0,420 [0,145; 1,218] 0,1047	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen ^g

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension / Endpunkt	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f} p-Wert	
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	10/13 (76,9)	0,9 [0,2; 7,1]	14/17 (82,4)	1,0 [0,2; 2,1]	HR: 0,936 [0,313; 2,795] 0,9373	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen ^g
SUE	4/13 (30,8)	NR [5,0; NE]	6/17 (35,3)	20,5 [0,3; NE]	HR: 1,033 [0,245; 4,359] 0,9650	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen ^g
Therapie- abbruch aufgrund von UE	2/13 (15,4)	NR [NE; NE]	6/17 (35,3)	NR [3,9; NE]	HR: 1,071 [0,177; 6,472] 0,9406	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen ^g
<i>SOC und PT</i>						
UE unabhängig vom Schweregrad	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen ^g
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
SUE	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension / Endpunkt	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f} p-Wert	
<i>UE von besonderem Interesse</i>						
<i>Infusionsbedingte UE</i>						
UE von besonderem Interesse	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen ^g
Nicht schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE- Grad ≤ 2)	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
Schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE- Grad ≥ 3)	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
SUE von besonderem Interesse	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
<i>Immunvermittelte UE</i>						
UE von besonderem Interesse	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					Anhaltspunkt für einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen ^g
Nicht schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE- Grad ≤ 2)	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
Schwere UE von besonderem Interesse (CTCAE- Grad ≥ 3)	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
SUE von besonderem Interesse	Keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede					
Datenschnitt: 24.11.2023 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis. b: Anzahl der Patienten im Analyseset. c: Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode geschätzt.						

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension / Endpunkt	T + CF		P + CF		T + CF vs. P + CF	Aussage- sicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Median in Monaten [95 %-KI] ^c	Effektschätzer [95 %-KI] ^{d, e, f} p-Wert	
<p>d: Das HR sowie das zugehörige 95 %-KI wurden anhand eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, mit dem Studienarm als Faktor und stratifiziert nach gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie, geschätzt. Das HR ist das Verhältnis aus dem Risiko im Tislelizumab + CF-Studienarm und dem Risiko im Placebo + CF-Studienarm. Der zweiseitige p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie.</p> <p>e: Für das RR des Endpunkts ORR wurde eine logarithmische Normalverteilung angenommen. Das 95 %-KI wurde durch eine normale Annäherung und Variantenschätzer (nach Sato) konstruiert und nach gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie stratifiziert. Der zweiseitige p-Wert wurde mittels CMH-Test berechnet, stratifiziert nach gepoolter geografischer Region und definitiver Vortherapie.</p> <p>f: Mittlere Veränderung im Vergleich zur Baseline als Differenz zwischen dem Tislelizumab + CF- und Placebo + CF-Studienarm. Die Effektgröße des Hedges' g wurde berechnet als geschätzte Differenz der Mittelwerte, geteilt durch die modellierte Standardabweichung, multipliziert mit einem Korrekturfaktor. Positive Differenzen bei der EQ-5D VAS sowie den Funktionsskalen und den allgemeinen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 sprechen für die Behandlung mit Tislelizumab + CF, während bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-OES18 negative Differenzen für den positiven Effekt einer Behandlung mit Tislelizumab + CF sprechen.</p> <p>g: Das Ausmaß des Zusatznutzens ist aufgrund des Bruchs der Randomisierung und der kleinen Patientenzahl, die dieser Bewertung zugrunde liegt, nicht quantifizierbar.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Mortalität*Gesamtüberleben*

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 24.11.2023 waren sieben Patienten (53,8 %) im Tislelizumab + CF-Studienarm und zwölf Patienten (70,6 %) im Placebo + CF-Studienarm verstorben. Die mediane Überlebenszeit betrug für Patienten, die mit Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU behandelt wurden, 26,5 Monate [95 %-Konfidenzintervall (KI): 16,4; nicht berechenbar (Not Estimable, NE)] im Vergleich zu 11,8 Monaten [95 %-KI: 7,0; NE] bei Patienten, die Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU erhielten (Hazard Ratio (HR) [95 %-KI]: 0,611 [0,189; 1,975]; p = 0,4086). Es zeigt sich ein numerischer Vorteil für eine Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber der Behandlung mit Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU, der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Morbidität*Progressionsfreies Überleben*

Im Tislelizumab + CF-Studienarm erlitten neun Patienten (69,2 %) eine Krankheitsprogression oder verstarben, während im Placebo + CF-Studienarm 15 Patienten (88,2 %) eine Krankheitsprogression erlitten oder verstarben (HR [95 %-KI]: 0,580 [0,216; 1,557]; p = 0,2759). Es zeigt sich ein numerischer Vorteil für eine Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber der Behandlung mit Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU, der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Objektive Ansprechrate

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 24.11.2023 zeigten elf Patienten (84,6 %) im Tislelizumab + CF-Studienarm ein objektives Tumoransprechen, wohingegen der Anteil im Placebo + CF-Studienarm bei acht Patienten (47,1 %) lag (Relatives Risiko (RR) [95 %-KI]: 1,477 [0,952; 2,292]; $p = 0,1117$). Es zeigt sich ein numerischer Vorteil für eine Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU gegenüber der Behandlung mit Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU, der jedoch nicht statistisch signifikant ist.

EQ-5D VAS

Für die EQ-5D VAS zeigten sich für die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands um mindestens 15 Punkte und für die Veränderung des Gesundheitszustands im Vergleich zur Baseline (Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed-Effects Model for Repeated Measures, MMRM)-Analyse) keine statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Bei der Analyse der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt sich für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung (Kleinster relevanter Unterschied (Minimal Important Difference, MID) ≥ 10 Punkte) ein statistisch signifikanter jedoch nicht klinisch relevanter Vorteil für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zugunsten der Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU (HR [95 %-KI]: 0,135 [0,016; 1,117]; $p = 0,0310$). Für die weiteren Symptomskalen ergibt sich anhand der Ereigniszeitanalysen kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU und einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU.

Die MMRM-Analysen zeigen statistisch signifikante Vorteile für die Symptomskalen Schmerzen (Mittelwertdifferenz (MWD) [95 %-KI]: -18,29 [-33,68; -2,89]; $p = 0,0226$; Hedges' g [95 %-KI]: -0,99 [-1,87; -0,12]), Schlaflosigkeit (MWD [95 %-KI]: -12,35 [-22,58; -2,13]; $p = 0,0199$; Hedges' g [95 %-KI]: -1,11 [-2,06; -0,16]) und Appetitverlust (MWD [95 %-KI]: -16,10 [-30,61; -1,59]; $p = 0,0311$; Hedges' g [95 %-KI]: -0,97 [-1,88; -0,07]), die jedoch nicht als klinisch relevant einzustufen sind. Für die MMRM-Analyse zu den Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen (MWD [95 %-KI]: -12,78 [-20,99; -4,57]; $p = 0,0038$; Hedges' g [95 %-KI]: -1,35 [-2,29; -0,41]) und Diarrhö (MWD [95 %-KI]: -8,96 [-15,84; -2,08]; $p = 0,0125$; Hedges' g [95 %-KI]: -1,22 [-2,19; -0,25]) liegen statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile zugunsten von Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU vor.

EORTC QLQ-OES18

Für den EORTC QLQ-OES18 ergeben sich anhand der Ereigniszeitanalysen keine statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU und einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU.

Die MMRM-Analyse zeigt für die Symptomskala Geschmacksstörungen, dass ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU vorliegt (MWD [95 %-KI]: -21,84 [-38,98; -4,70]; $p = 0,0149$; Hedges' g [95 %-KI]: -1,08 [-1,97; -0,19]), welcher jedoch nicht als klinisch relevant einzustufen ist. Darüber hinaus liegen für die MMRM-Analysen zu den Symptomskalen Reflux (MWD [95 %-KI]: -8,58 [-14,10; -3,06]; $p = 0,0036$; Hedges' g [95 %-KI]: -1,52 [-2,56; -0,48]) und Würgereiz beim Schlucken (MWD [95 %-KI]: -18,61 [-31,24; -5,97]; $p = 0,0060$; Hedges' g [95 %-KI]: -1,30 [-2,25; -0,35]) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und allgemeiner Gesundheitszustand)

Zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die Funktionsskalen sowie die Fragen zum allgemeinen Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 herangezogen. Für die Funktionsskala Rollenfunktion zeigt die Ereigniszeitanalyse für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ($MID \geq 10$ Punkte) einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil von beträchtlichem Ausmaß zugunsten von Tislelizumab (HR [95 %-KI]: 0,177 [0,036; 0,879]; $p = 0,0198$). Für die weiteren Funktionsskalen ergibt sich anhand der Ereigniszeitanalysen kein statistisch signifikanter oder klinisch relevanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU und der Behandlung mit Placebo in Kombination mit Cisplatin und 5-FU.

Darüber hinaus zeigt die MMRM-Analyse für die Funktionsskala physische Funktion (MWD [95 %-KI]: 8,86 [2,53; 15,19]; $p = 0,0081$; Hedges' g [95 %-KI]: 1,22 [0,30; 2,14]) einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU, welcher jedoch nicht als klinisch relevant einzustufen ist.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten

Die Vermeidung oder Reduzierung von Nebenwirkungen ist für Patienten von großer Bedeutung. Therapiebedingte Nebenwirkungen sind eine zusätzliche Belastung für die Patienten. Ihre Vermeidung oder Reduktion kann daher erheblich zum besseren Wohlbefinden und zu einer größeren Akzeptanz einer Behandlung beitragen. Durch die Behandlung mit Tislelizumab zusätzlich zur Chemotherapie sind die Patienten einem potenziell höheren Risiko für Nebenwirkungen ausgesetzt. Die Ereigniszeitanalysen der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE) zeigen keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede zwischen beiden Studienarmen.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Die Ereigniszeitanalysen auf Ebene der System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) zeigen für UE keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteile für Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Als UE von besonderem Interesse wurden in der RATIONALE 306 infusionsbedingte und immunvermittelte UE untersucht. Bei infusionsbedingten UE und immunvermittelten UE konnten in der RATIONALE 306 keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen festgestellt werden.

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
E	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) in Erstlinienbehandlung ^c	Teilpopulation A ^d	Nein
		Teilpopulation B ^d	Ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. c: Zugelassenes Anwendungsgebiet. d: In Anlehnung an die im Beratungsgespräch vom G-BA benannten Teilpopulationen (siehe Modul 3 E, Abschnitt 3.1) werden im vorliegenden Dossier Patienten mit einer PD-L1-Expression von ≥ 10 % (TAP-Score von ≥ 10 %) der Teilpopulation A und mit einer PD-L1-Expression von ≥ 5 % bis < 10 % (TAP-Score von ≥ 5 % bis < 10 %) der Teilpopulation B zugeordnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Mortalität

Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wurde in allen Nutzendimensionen als Anhaltspunkt eingestuft (Modul 4 E, Abschnitt 4.4.1). Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist der **Zusatznutzen nicht quantifizierbar**.

Morbidität

Für die Endpunkte der Morbidität (progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrate, EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen), EORTC QLQ-OES18) ist der **Zusatznutzen nicht quantifizierbar**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 ist der **Zusatznutzen nicht quantifizierbar**.

Sicherheit

Für die Endpunkte der Sicherheit (unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten, unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse) ist der **Zusatznutzen nicht quantifizierbar**.

Aus den Ergebnissen der Studie RATIONALE 306 zum Datenschnitt des 3-Jahre Follow-Up ergeben sich signifikante Vorteile für Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ in der Erstlinienbehandlung. Unter Betrachtung aller Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ der Studie RATIONALE 306 zeigen sich für das Gesamtüberleben klinisch relevante Vorteile für die Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,33; 0,75]). Ein klinisch relevanter Vorteil zeigt sich auch für das progressionsfreie Überleben bei einer Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,34; 0,79]) (Modul 4 E Abschnitt 4.1). Somit trägt die Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie in dieser palliativen Behandlungssituation zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens bei.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Zuschnitt der Studienpopulation gemäß der zVT-Setzung durch den G-BA und der daraus resultierenden geringen Patientenzahl beeinträchtigen die Aussagesicherheit sowie die Bewertung für das Ausmaß des Zusatznutzen für die vom G-BA festgelegte Teilpopulation B (Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 %). Dementsprechend wird für die Teilpopulation B des vorliegenden Dossiers ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** beansprucht.

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

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

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

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

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

Die Zielpopulation des Anwendungsgebiets umfasst erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in der Erstlinienbehandlung mit einer PD-L1-Expression $\geq 5\%$.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom besteht keine Aussicht auf Heilung, sodass ihnen lediglich palliative Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Der Leidensdruck von Patienten mit Ösophaguskarzinom ist hoch. Neben den krankheitsbedingten Symptomen führt auch die Toxizität der Therapie zu erheblichen gesundheitlichen Einschränkungen und Folgeerscheinungen sowie zu einer Reduktion der Lebensqualität. In der palliativen Behandlungssituation liegt daher der Fokus auf der Verlängerung des Gesamtüberlebens unter bestmöglicher Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei gleichzeitiger bestmöglicher Vermeidung von Nebenwirkungen.

In der Erstlinienbehandlung standen lange nur chemotherapeutische Therapieoptionen zur Verfügung, deren Evidenz zur Verlängerung des Gesamtüberlebens jedoch nicht durch randomisierte Phase-III-Studien belegt war. Seit wenigen Jahren stellen die Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1)-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab neue Behandlungsoptionen dar, die die Behandlungsmöglichkeiten verbessert haben. Die Auswahl an Behandlungsalternativen in der palliativen Erstlinientherapie von Patienten mit Ösophaguskarzinom ist jedoch weiterhin gering und der Bedarf an neuen medikamentösen Therapieoptionen ist nach wie vor hoch.

Tislelizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1-Antikörper, der durch eine modifizierte Region des kristallisierbaren Fragments (Fragment, Crystallizable, Fc) zu einer verminderten antikörperabhängigen zellvermittelten Phagozytose der T-Zellen führt und im Vergleich zu Pembrolizumab und Nivolumab eine niedrigere Dissoziationsrate und eine höhere Halbwertszeit aufweist. Mit Tislelizumab steht eine neue effektive Therapieoption mit einem gut handhabbarem Nebenwirkungsprofil zur Verfügung, die das Therapiespektrum der Immunonkologika erweitert und eine zusätzliche wirksame Option für die Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus darstellt. Tislelizumab kann zudem mit sechs verschiedenen Kombinationen einer platinbasierten Chemotherapie (Cisplatin + 5-FU, Oxaliplatin + 5-FU, Cisplatin + Capecitabin, Oxaliplatin + Capecitabin, Cisplatin + Paclitaxel, Oxaliplatin + Paclitaxel) angewandt werden. Im Vergleich zu anderen PD-1-Inhibitoren steht somit eine breitere Auswahl an kombinierbaren Chemotherapien zur Verfügung, wodurch es Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet ermöglicht wird individuelle Therapieoptionen zur Verfügung zu stellen.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
E	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) in Erstlinienbehandlung ^b	1.531 – 2.054	<u>Teilpopulation A^c</u> 1.007 – 1.391 <u>Teilpopulation B^c</u> 524 – 663
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Zugelassenes Anwendungsgebiet. c: In Anlehnung an die im Beratungsgespräch vom G-BA benannten Teilpopulationen (siehe Modul 3 E, Abschnitt 3.1) werden im vorliegenden Dossier Patienten mit einer PD-L1-Expression von ≥ 10 % (TAP-Score von ≥ 10 %) der Teilpopulation A und mit einer PD-L1-Expression von ≥ 5 % bis < 10 % (TAP-Score von ≥ 5 % bis < 10 %) der Teilpopulation B zugeordnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
E	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) in Erstlinienbehandlung ^b	<u>Teilpopulation A^c</u>	Zusatznutzen nicht belegt	1.007 – 1.391
		<u>Teilpopulation B^c</u>	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	524 – 663
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Zugelassenes Anwendungsgebiet. c: In Anlehnung an die im Beratungsgespräch vom G-BA benannten Teilpopulationen (siehe Modul 3 E, Abschnitt 3.1) werden im vorliegenden Dossier Patienten mit einer PD-L1-Expression von ≥ 10 % (TAP-Score von ≥ 10 %) der Teilpopulation A und mit einer PD-L1-Expression von ≥ 5 % bis < 10 % (TAP-Score von ≥ 5 % bis < 10 %) der Teilpopulation B zugeordnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
E	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score $\geq 5\%$) in Erstlinienbehandlung ^b	Tislelizumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU 91.836,85 € – 92.342,50 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Zugelassenes Anwendungsgebiet.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
E	Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) in Erstlinienbehandlung ^b	Teilpopulation A^c: Erwachsene mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % (Erstlinienbehandlung)		
		Nivolumab + Cisplatin + 5-FU	Teilpopulation A	87.560,85 € – 90.374,04 €
		Nivolumab + Ipilimumab	Teilpopulation A	136.085,05 € – 136.955,05 €
		Pembrolizumab + Cisplatin + 5-FU	Teilpopulation A	106.335,05 € – 107.260,21 €
		Teilpopulation B^c: Erwachsene mit einer PD-L1-Expression ≥ 5 % bis < 10 % (Erstlinienbehandlung)		
		Cisplatin + 5-FU	Teilpopulation B	12.991,01 € – 16.526,69 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Zugelassenes Anwendungsgebiet.</p> <p>c: In Anlehnung an die im Beratungsgespräch vom G-BA benannten Teilpopulationen (siehe Modul 3 E, Abschnitt 3.1) werden im vorliegenden Dossier Patienten mit einer PD-L1-Expression von ≥ 10 % (TAP-Score von ≥ 10 %) der Teilpopulation A und mit einer PD-L1-Expression von ≥ 5 % bis < 10 % (TAP-Score von ≥ 5 % bis < 10 %) der Teilpopulation B zugeordnet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

Tabelle 1-13: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für Tevimbra®

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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