

Dokumentvorlage, Version vom
04.04.2024

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tislelizumab (Tevimbra[®])

BeiGene Germany GmbH

Modul 3 F

*Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem
oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des
Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit
PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) in
Erstlinienbehandlung*

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
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	33
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	38
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	41
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	52
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	53
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	55
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	60
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	60
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	69
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	77
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	82
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	94
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	98
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	101
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	102
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	105
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	105
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	116
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	117
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	118
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	119
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	120
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	121
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	122
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	126

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Stadieneinteilung des Magenkarzinoms nach TNM-Klassifikation (8. Auflage)	20
Tabelle 3-2: Pathologische Stadieneinteilung des Magenkarzinoms nach UICC (8. Auflage).....	21
Tabelle 3-3: Inzidenz des Magenkarzinoms (ICD-10 C16) in Deutschland.....	39
Tabelle 3-4: 5-Jahres-Prävalenz des Magenkarzinoms (ICD-10 C16)	41
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	42
Tabelle 3-6: Herleitung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	49
Tabelle 3-7: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Magenkarzinoms (ICD-10 C16).....	51
Tabelle 3-8: Prognostizierte Änderung des GKV-Anteils der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Tislelizumab	52
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	52
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	70
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	77
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	83
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	87
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	88
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	94
Tabelle 3-17: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für Tevimbra®	106
Tabelle 3-18: Zusammenfassung zu Pharmakovigilanzaktivitäten und der Maßnahmen zur Risikominimierung.....	118
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	122

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Topografie des Magens mit Unterteilung in fünf Regionen.	16
Abbildung 3-2: Schematischer Aufbau der Magenwand.	17
Abbildung 3-3: Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht, ICD-10 C16, Deutschland 2019 - 2020	24
Abbildung 3-4: Algorithmus zur Erstlinienbehandlung des Adenokarzinoms des Magens und des GEJ.....	27
Abbildung 3-5: Absolute und relative Überlebensraten bei Männern und Frauen im Zeitraum von 10 Jahren nach Erstdiagnose (ICD-10 C16, Deutschland 2019 bis 2020).	31
Abbildung 3-6: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (7. Auflage TNM) und Geschlecht, ICD-10 C16, Deutschland 2016 bis 2018.....	32
Abbildung 3-7: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C16, Deutschland 2019 bis 2020, je 100.000	39
Abbildung 3-8: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C16, Deutschland 1999 bis 2020/2021, je 100.000 (alter Europastandard)	40
Abbildung 3-9: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C16, Deutschland 1999 bis 2020/2021	40
Abbildung 3-10: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation.....	43

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
Abs.	Absatz
AG	Aktiengesellschaft
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BOQK	Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz
BSC	Best-Supportive-Care
B. V.	Niederländische Kapitalgesellschaft mit beschränkter Haftung (Besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid)
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CIN	Chromosomal instabil
CPS	Combined Positive Score
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450-Enzym
d. h.	Das heißt
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.
DKR	Deutsches Krebsregister e. V.
dl	Deziliter
dMMR	Defiziente Mismatch-Reparatur
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen

Abkürzung	Bedeutung
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
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-STO22	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Stomach 22
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5-Dimensions Visual Analogue Scale
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)
FLOT	Chemotherapie-Schema bestehend aus 5-Fluorouracil, Folinsäure, Oxaliplatin und Docetaxel
FOLFOX	Chemotherapie-Schema bestehend aus Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin
Ftbl.	Filmtablette
g	Gramm
G	Magen (Gastric)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastroösophagealer Übergang (Gastroesophageal Junction)
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit (Gastroesophageal Reflux Disease)
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GS	Genomisch stabil

Abkürzung	Bedeutung
HAP	Herstellerabgabepreis
HER2	Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
Hkp.	Hartkapsel
HR	Hazard Ratio
HRT	Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy)
i. v.	Intravenös
IVD	In-vitro-Diagnostikum
IC	Immunzelle (Immune Cell)
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Classification of Disease 10th edition)
IgG4	Immunglobulin G4
IHC	Immunhistochemie
inkl.	Inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten-Ratten-Sarkom-Virus-Onkogen
l	Liter
M	Fernmetastasen
m	Meter
m ²	Quadratmeter
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MET	Mesenchymales-epitheliales Transitions-Gen
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmol	Millimol

Abkürzung	Bedeutung
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MSI-H	Hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-High)
N	Lymphknoten (Nodus)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
OPS	Operationen- und Prozeduren-Schlüssel
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand 1
PSUR	Regelmäßiger aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Report)
PZN	Pharmazentralnummer
Ras	Ratten-Sarkom-Protein
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RR	Relatives Risiko
RTK	Rezeptor-Tyrosin-Kinase
S-1	Arzneistoffkombination zur oralen Applikation von 5-FU (Prodrug 5-FU mit zwei 5-FU-Modulatoren)
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
T	Primärtumor
TAP	Tumor Area Positivity
TCGA	The Cancer Genome Atlas
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse

Abkürzung	Bedeutung
TNM	Tumor-Nodus-Metastasen
ToGA	Trastuzumab for GAstric cancer
TPS	Tumor Proportion Score
u. a.	Unter anderem
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UE	Unerwünschte Ereignisse
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)
US	Vereinigte Staaten (United States)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
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®) 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 (Tumour Area Positivity) von $\geq 5\%$ aufweisen (1).

Die BeiGene Germany GmbH (im Folgenden BeiGene) zieht in Übereinstimmung mit der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) genannten Auswahl an zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) im vorliegenden Anwendungsgebiet folgende zVT-Option für die Nutzenbewertung von Tislelizumab heran:

- Oxaliplatin + Capecitabin

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie gegenüber der genannten zVT erfolgt gemäß der Zulassung von Tislelizumab nur für Patienten mit Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1)-positiven Tumoren mit einem Tumor Area Positivity (TAP)-Score $\geq 5\%$ (1). Für die Nutzenbewertung werden die Daten für die PD-L1-positive Patientenpopulation der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie RATIONALE 305, in der die Wirksamkeit und die Sicherheit von Tislelizumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie gegenüber der genannten zVT untersucht wurde, herangezogen (siehe Modul 4 F).

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 11.04.2024 statt. Die zVT-Optionen für die Nutzenbewertung von Tislelizumab wurden auf Grundlage des geplanten Anwendungsgebietes bestimmt und im Rahmen der finalen Fassung der Niederschrift zum Beratungsgespräch (Vorgangsnummer: 2024-B-021) schriftlich mitgeteilt (2).

Für das vorliegende Anwendungsgebiet von Tislelizumab hat der G-BA folgende zVT-Optionen bestimmt (2):

- Cisplatin + Capecitabin

oder

- Oxaliplatin + Capecitabin

oder

- Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)

oder

- Cisplatin + 5-Fluorouracil (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)

oder

- Cisplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)

oder

- Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin

oder

- Epirubicin + Cisplatin + 5-Fluorouracil

oder

- Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin

oder

- Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil

oder

- Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (Combined Positive Score, CPS \geq 5))

oder

- 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Epirubicin (nur für Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus)

Bei der Festlegung der zVT geht der G-BA davon aus, dass für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet mit einem nicht resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt (2). Der G-BA benennt mehrere alternative Therapieoptionen, wobei drei zVT-Optionen nur für einen Teil der Patientenpopulation als Vergleichstherapie anzusehen sind. Die Einschränkung erfolgt für Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus, zu denen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren gemäß dem G-BA auch Patienten mit Adenokarzinom des GEJ gezählt werden. Der Nachweis des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation kann anhand jeder der genannten Therapieoptionen, die keine Einschränkung hinsichtlich Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweisen, im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen. Eine Ableitung des Zusatznutzens allein basierend auf einer zVT, die nur für einen Teil der Patientenpopulation als Vergleichstherapie anzusehen ist, gilt hingegen als nicht ausreichend (2).

Die BeiGene Germany GmbH (im Folgenden BeiGene) folgt der Festlegung des G-BA zur zVT.

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.

Nicht zutreffend.

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 des Beratungsgesprächs gemäß Beratungsanforderung 2024-B-021 (2) und den Angaben der Fachinformation zu Tislelizumab (1).

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 2024-B-021. Tislelizumab zur Behandlung des Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ. 2024.

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[®]) 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 (G/GEJ) bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % aufweisen (1).

Grundlagen der Erkrankung

Das Magenkarzinom ist die zehnthäufigste maligne Tumorerkrankung in Deutschland (2). Unter der Bezeichnung Magenkarzinom werden bösartige Neoplasien mit unterschiedlicher Lokalisation im proximalen, mittleren oder distalen Bereich des Magens zusammengefasst (3). Auch das Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (Gastroesophageal Junction, GEJ) wird bei der Klassifikation mit einbezogen. Gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Classification of Disease 10th edition, ICD-10) werden die malignen Erkrankungen des Magens sowie die Kardiakarzinome des GEJ dem ICD-10-Code C16 zugeordnet. In Deutschland lag in den Jahren 2019 bis 2020 der Anteil der Kardiakarzinome (ICD-10 C16.0) bei 19 % bei den Frauen und 40 % bei den Männern. Die Nicht-Kardiakarzinome, unter denen die weiteren Tumorlokalisationen im Magen zusammengefasst sind (ICD-10 C16.1 bis C16.9), kommen entsprechend bei 81 % der Frauen und 60 % der Männer vor (4). Weltweit ist das Adenokarzinom mit etwa 90 % der histologisch überwiegende Subtyp bei bösartigen Neoplasien des Magens (5).

In Deutschland lag die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate für das Magenkarzinom (ICD-10 C16) bei 13,8 pro 100.000 Personen bei den Männern und 6,7 pro 100.000 Personen bei den Frauen im Jahr 2020. Männer erkranken in Deutschland somit etwa doppelt so häufig am Magenkarzinom und mit 71 Jahren im Median etwa vier Jahre früher als Frauen. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 37 % bei Frauen und 33 % bei Männern, womit das Magenkarzinom die sechst- bzw. siebthäufigste tumorbedingte Todesursache bei Männern und Frauen ist (2). Insbesondere in den ersten beiden Jahren nach Diagnosestellung ist die Prognose ungünstig, einhergehend mit einer hohen Mortalitätsrate von 40 % binnen eines Jahres nach Diagnosestellung (3).

Anatomie und Pathogenese

Anatomie und Histologie

Der Magen ist ein Hohlorgan des oberen Verdauungstraktes, das anatomisch zwischen dem Ösophagus und dem Duodenum lokalisiert ist. Topografisch wird der Magen von kranial nach kaudal in fünf Regionen unterteilt: die Kardia (inkl. GEJ), der Fundus, der Korpus (Body), das Antrum und der Pylorus (Abbildung 3-1) (6).

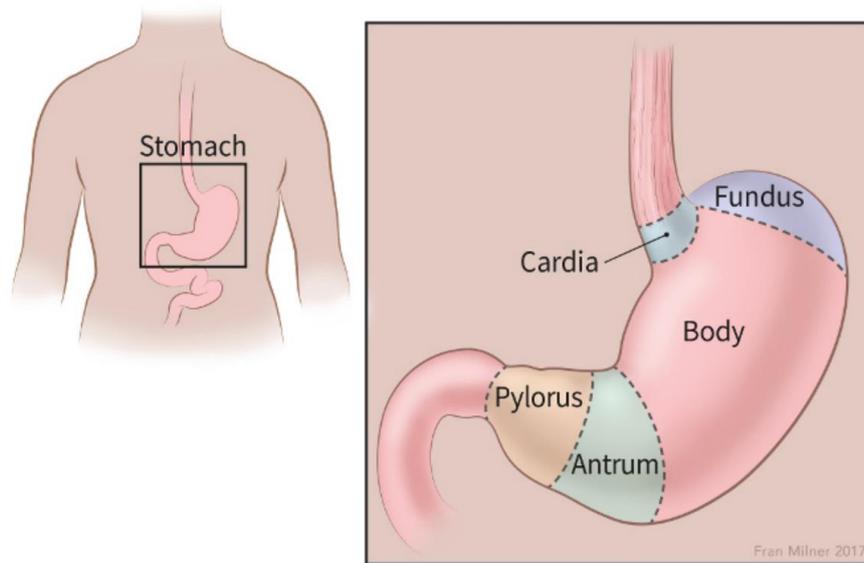


Abbildung 3-1: Topografie des Magens mit Unterteilung in fünf Regionen.

Quelle: (6)

Die Magenwand besteht aus der Mukosa, der Submukosa, der Muscularis propria, der Subserosa und der Serosa (Abbildung 3-2) (7). Die Magenschleimhaut (Mukosa) besitzt ein einschichtiges Zylinderepithel, das grubchenförmige Einsenkungen ausbildet, in die die Magendrüsen münden. Die Magendrüsen sezernieren je nach Zelltyp und Lokalisation im Magen Salzsäure und proteolytische Enzyme zur Verdauung der Nahrung, Hormone zur Regulation der Magenaktivität und protektiven Schleim. Der Magenschleim, der zusätzlich auch von den Epithelzellen der Mukosa produziert wird, bildet eine Schutzbarriere für die Magenwand gegenüber dem sauren Milieu des Magenlumens (7, 8). Beeinträchtigungen der mukosalen Schutzbarriere sind mit der Entstehung pathologischer Veränderungen des Magens wie einer Gastritis, einer Ulkusbildung oder Tumoren assoziiert (7).

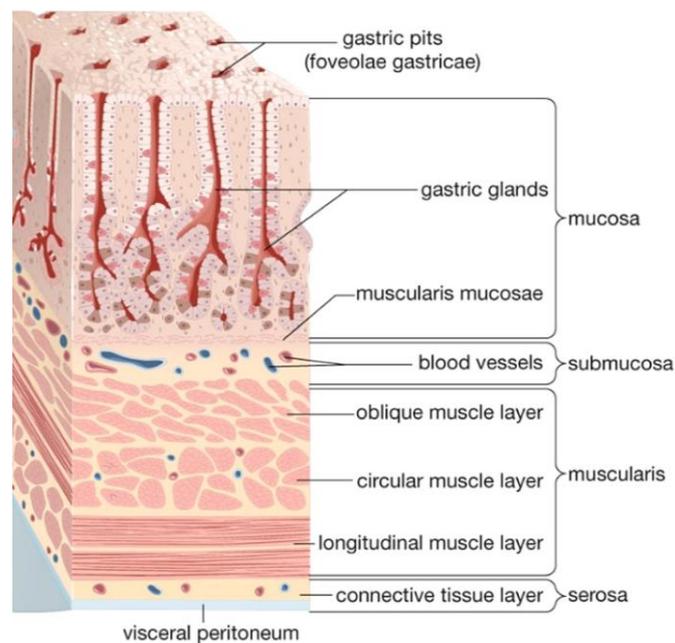


Abbildung 3-2: Schematischer Aufbau der Magenwand.

Quelle: (9)

Magenkarzinome (Kardia- und Nicht-Kardiakarzinome) sind die häufigste maligne Neoplasie des Magens. Dabei treten Adenokarzinome, die sich aus dem Zylinder- oder Drüsenepithel des Magens entwickeln, mit einem Anteil von etwa 90 % am häufigsten auf (5). Die folgenden epithelialen Tumoren sind gemäß der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) vom Adenokarzinom abzugrenzen: das adenosquamöse Karzinom, das medulläre Karzinom, das hepatoide Karzinom, das Plattenepithelkarzinom und das undifferenzierte Karzinom (10). Neben den epithelialen Tumoren treten auch neuroendokrine Neoplasien der gastralen endokrinen Zellen, Lymphome des gastralen lymphatischen Gewebes oder gastrointestinale Stromatumoren auf (10).

Zum Bereich der Kardia zählt der GEJ, der den Übergang zwischen dem Ösophagus und dem Magen bezeichnet. Bei GEJ-Karzinomen handelt es sich überwiegend um Adenokarzinome, die durch das unkontrollierte Wachstum der drüsigen Schleimhautzellen im distalen Bereich des Ösophagus entstehen (2, 11). Topografisch werden die Adenokarzinome des GEJ in drei Typen nach Siewert unterteilt. Adenokarzinome des Typ I befinden sich im distalen Ösophagus (ICD-10 C15.5), Adenokarzinome der Kardia bilden den Typ II (ICD-10 C16.0) und Adenokarzinome des subkardialen Magens den Typ III (ICD-10 C16.0) (11).

Molekularpathogenese

Magenkarzinome oder GEJ-Karzinome treten sporadisch, familiär oder hereditär auf und entstehen in einem sequenziellen, mehrstufigen Prozess (10). Die Karzinogenese von Tumoren mit sporadischem Ursprung, beschrieben in der Correa Kaskade, vollzieht sich von einer gesunden Mukosa über die chronische und atrophische Gastritis, die intestinale Metaplasie und intraepitheliale Neoplasie bis hin zum Adenokarzinom des Magens (10, 12). Zahlreiche Risikofaktoren sind mit der Entstehung des Magenkarzinoms assoziiert, wobei eine Infektion mit dem Bakterium *Helicobacter pylori* das größte Risiko für die Entstehung von Nicht-Kardiakarzinomen darstellt und als kausale Ursache des Magenkarzinoms im Jahr 1994 als humanes Karzinogen der Gruppe 1 eingestuft wurde (13). Im Rahmen der Karzinogenese entstehen Vorläuferläsionen, die von der WHO in intestinale und gastrische intraepitheliale Neoplasien unterteilt und in Low-grade und High-grade eingestuft werden (10). Vorläuferläsionen, die auch als Adenome bezeichnet werden, können polypoid, flach oder eingesunken sein. Gastrische Adenome haben zelluläre Ähnlichkeit mit dem Epithel der Pylorusdrüsen, wohingegen Adenome vom intestinalen Typ zytologisch mit Zellen des Dickdarms identisch sind. Intraepitheliale Läsionen vom Siegelringzellentyp sind selten und treten beim hereditären Magenkarzinom auf. Im fortgeschrittenen Stadium einer malignen Neoplasie sind die Vorläuferläsionen jedoch nicht mehr nachweisbar (10). Als Vorläuferläsionen treten auch gutartige Tumoren wie der hyperplastische Magenschleimhautpolyp oder der Fundusdrüsenpolyp auf (10). Die Entartung der Adenome und Polypen führt zur Bildung eines Magenkarzinoms. Adenokarzinome entstehen jedoch auch ohne Vorhandensein von Vorläuferläsionen (12).

Adenokarzinome des GEJ, die keine sequenzielle Pathogenese als Ursache haben, entstehen aus einer Metaplasie des Plattenepithels zum Zylinderepithel im distalen Bereich des Ösophagus heraus. Die Metaplasie führt zum präneoplastischen Barrett-Ösophagus und wird durch die gastroösophageale Refluxkrankheit (Gastroesophageal Reflux Disease, GERD) verursacht, die einen Hauptrisikofaktor für GEJ-Karzinome darstellt (14).

Die Entstehung eines Magenkarzinoms ist das Ergebnis einer Akkumulation genomischer Schäden, die die zelluläre Funktion der Mukosa beeinträchtigen. Das betrifft zelluläre Prozesse wie die Regulation des Zellwachstums und die Umgehung wachstumshemmender Signale, die Apoptoseresistenz, anhaltende Replikationsfähigkeit, die Angiogenese oder das invasive oder metastasierende Potenzial. Die Veränderungen entstehen aus genomischen Instabilitäten wie z. B. die Mikrosatelliten oder chromosomale Instabilität, aber auch durch genetische und epigenetische Veränderungen von Onkogenen oder Tumorsuppressor-Genen (12, 13). Bei einem Teil der Patienten mit Magenkarzinom liegen genomische Veränderungen vor, u. a. bei etwa 10 bis 20 % der Patienten eine Überexpression oder Amplifikation des Humanen Epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptors 2 (HER2), sowie Mutationen in Onkogenen und Tumorsuppressor-Genen. Zudem spielt die Inhibition der antitumoralen Immunaktivität, vermittelt durch PD-L1, eine Rolle in der Molekularpathogenese des Magenkarzinoms (12, 13).

Risikofaktoren

Zahlreiche Risikofaktoren sind mit der Entstehung von Magenkarzinomen assoziiert und unterscheiden sich in Abhängigkeit von der Histologie und Lokalisation. Die Risikofaktoren können sowohl erworben als auch genetisch bedingt sein. Der Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Magenkarzinomen ist eine Infektion der Magenschleimhaut mit dem Bakterium *Helicobacter pylori*, das für etwa 90 % der Adenokarzinome des Magens, dem häufigsten histologischen Subtyp, verantwortlich ist (13). Auch eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) steht in Zusammenhang mit einem erhöhten Krebsrisiko bezogen auf alle Formen des Magenkarzinoms (5 bis 10 % der Patienten) (13). Rauchen und hoher Alkoholkonsum tragen ebenfalls zu einem erhöhten Krebsrisiko bei. Eine obst- und gemüsearme Ernährung mit hohem Salzkonsum, eingesalzenen konservierten Lebensmitteln und verarbeiteten Fleischprodukten begünstigt die Bildung maligner Neoplasien des Magens ebenso wie ein niedriger sozioökonomischer Status, atrophische Gastritis und vorangegangene Magenoperationen oder die perniziöse Anämie. Die umweltbedingten Risikofaktoren begünstigen die Entstehung sporadischer Magenkarzinome und haben auch Einfluss auf die Pathogenese des familiär gehäuft auftretenden Karzinoms (10, 12). Die GERD stellt den Hauptrisikofaktor bei GEJ-Karzinomen unter Ausbildung eines Barrett-Ösophagus dar. Darüber hinaus begünstigen Rauchen, Adipositas, Achalasie, Stenosen nach Verätzungen mit Säuren und Laugen und eine unausgewogene Ernährung mit geringen Obst- und Gemüseanteilen, häufigem Genuss von heißen Speisen und Getränken sowie der Verzehr sehr fettreicher Speisen die Entstehung von Adenokarzinomen des GEJ (2, 11, 14).

Neben den erworbenen Risikofaktoren begünstigen genetische Prädispositionen die Entstehung von Magenkarzinomen (3, 15). Bei etwa 5 bis 10 % der Magenkarzinome liegt eine familiäre Häufung vor und 1 bis 3 % aller Fälle haben einen hereditären Ursprung (16). Insbesondere die Verwandtschaft ersten Grades zu einem Patienten mit Magenkarzinom erhöht das Krebsrisiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um das Zwei- bis Dreifache. Auch ist das Risiko einer Erkrankung bei Männern im Vergleich zu Frauen deutlich höher, was sich in einer zweifach höheren Inzidenz bei den Männern widerspiegelt (2, 3). Darüber hinaus gehen einige hereditäre Syndrome mit einem erhöhten Magenkarzinomrisiko einher, wie z. B. das adenomatöse Polypose Peutz-Jeghers-Syndrom, das Lynch-Syndrom oder das Li-Fraumeni-Syndrom (3, 17).

Diagnostik und Klassifikation

Diagnostik

Die klinische Diagnose beim Magenkarzinom oder GEJ-Karzinom erfolgt häufig erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, da das Frühstadium in der Regel symptomlos verläuft. Gemäß der Leitlinien-Entwicklungsstufe S3 (S3) der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) soll beim singulären oder kumulativen Auftreten folgender Symptome eine Primärdiagnostik mit Verdacht auf Magenkarzinom oder GEJ-Karzinom durchgeführt werden: Dysphagie, rezidivierendes Erbrechen, Appetitverlust und unklarer Gewichtsverlust, gastrointestinale Blutungen und unklare Eisenmangelanämie (15). Das Standardverfahren zur Primärdiagnostik ist die Endoskopie von Ösophagus, Magen und Duodenum (Ösophagogastroduodenoskopie, ÖGD).

Die ÖGD ist eine sichere und sensitive Methode zur Bestimmung der Tumorlokalisation und zur Entnahme von Biopsien für die histologische Untersuchung und Klassifikation der Erkrankung (3, 15). Hochauflösende Videoendoskopie und Chromoendoskopie werden zur optischen Begutachtung der Magenmukosa eingesetzt. Weitere Diagnostik umfasst die körperliche Untersuchung des Patienten, Blutuntersuchungen zur Bestimmung der Laborparameter, bildgebende Verfahren wie Computertomographie (CT) und Sonographie zur lokalen Charakterisierung des Tumors und zur Identifizierung von Fernmetastasen (3).

Ein generelles Screening der asymptomatischen Allgemeinbevölkerung zur Früherkennung von Magenkarzinomen wird derzeit in Deutschland nicht empfohlen. Nur in Ländern mit hoher Inzidenz wie Japan oder Südkorea sollen Risikopatienten durch ein serologisches Screening auf *Helicobacter pylori*, EBV und pathologische Serumpepsinogene identifiziert werden, sodass eine gezielte endoskopische Überwachung erfolgen kann (15, 18). Im Gegensatz zur Allgemeinbevölkerung sollen Patienten mit fortgeschrittener Atrophie oder intestinaler Metaplasie gemäß der S3-Leitlinie der AWMF die Möglichkeit einer endoskopischen Überwachung erhalten (15).

TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung

Für die Stadieneinteilung des Magenkarzinoms erfolgt zunächst eine Bewertung auf Basis der Union for International Cancer Control (UICC)/American Joint Committee on Cancer (AJCC)-Tumor-Nodus-Metastasen (TNM)-Kriterien (8. Auflage) nach Größe bzw. Ausbreitung des Primärtumors (T), Anzahl mit Metastasen befallener Lymphknoten (Nodus, N) und vorhandener Fernmetastasen (M) (19). Bei den Adenokarzinomen des GEJ werden gemäß der UICC-TNM-Klassifikation nur Karzinome des Typ III nach Siewert dem Magenkarzinom zugeordnet (3).

Im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik wird das TNM-Stadium mit Hilfe bildgebender Verfahren bestimmt. Durch den Einsatz der Endosonographie kann die lokale Infiltrationstiefe von gastralen und gastroösophagealen Tumoren ermittelt werden (3, 15). Zudem werden die Sonographie und die Computertomographie des Thorax und des Abdomens inkl. des Beckens mit intravenös (i. v.) und oral verabreichtem Kontrastmittel zur Abklärung von Lymphknoten- und Fernmetastasen eingesetzt. (15). Basierend auf den Ergebnissen der Ausbreitungsdiagnostik wird das Magenkarzinom nach der TNM-Klassifikation wie in Tabelle 3-1 dargestellt charakterisiert.

Tabelle 3-1: Stadieneinteilung des Magenkarzinoms nach TNM-Klassifikation (8. Auflage)

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
T – Primärtumor	TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
	T0	Kein Nachweis eines Primärtumors
	Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : intraepithelialer Tumor ohne Invasion der Lamina propria, hochgradige Dysplasie
	T1	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submukosa
	T1a	Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis mucosae

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
	T1b	Tumor infiltriert Submukosa
	T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
	T3	Tumor infiltriert Subserosa
	T4	Tumor perforiert Serosa (viszerale Peritoneum) oder infiltriert angrenzende Strukturen
	T4a	Tumor perforiert Serosa
	T4b	Tumor infiltriert angrenzende Strukturen
N – Regionäre Lymphknoten	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
	N3a	Metastasen in 7 – 15 regionären Lymphknoten
	N3b	Metastasen in 16 oder mehr regionären Lymphknoten
M – Fernmetastasen	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (19)		

Auf der Grundlage der TNM-Klassifikation werden die Magenkarzinome in vier UICC-Stadien unterteilt (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Pathologische Stadieneinteilung des Magenkarzinoms nach UICC (8. Auflage)

UICC-Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0

UICC-Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
IIIB	T4b	N0/1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
IIIC	T4b	N2/3	M0
	T4a	N3	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (3, 19)			

Pathologische und histopathologische Klassifikation

Neben der TNM-Klassifikation und der Stadieneinteilung werden die Tumoren zur weiteren Charakterisierung pathologisch und histologisch klassifiziert. Hierzu stehen unterschiedliche Klassifikationssysteme zur Verfügung, die von den nationalen Leitlinien herangezogen werden (3, 5, 15). Bei Magenkarzinomen handelt es sich in etwa 90 % der Fälle um Adenokarzinome (5). Für eine makroskopische Beurteilung fortgeschrittener Tumoren wird die Klassifikation nach Borrmann herangezogen (15). Darauf basierend werden die vier Wachstumstypen polypös ohne Ulzeration (Typ I), scharf begrenztes Ulkus mit erhöhten Grenzen (Typ II), unscharf begrenztes, infiltrierendes Ulkus (Typ III) und diffus infiltrierendes Wachstum mit Verdickung der Wand (Typ IV) unterschieden (5). Die histologische Klassifikation des Magenkarzinoms beruht auf zwei Klassifikationssystemen. Gemäß der Laurén-Klassifikation werden Tumoren als intestinaler, diffuser oder unbestimmbarer Typ klassifiziert (20). Die Klassifikation nach der WHO unterscheidet maßgeblich die vier Typen tubulär, papillär, muzinös und gering kohäsiv (einschließlich Siegelringzellkarzinom) (19). Zusätzlich kann eine molekulargenetische Einteilung in molekulare Subtypen erfolgen, die aber derzeit noch keine Relevanz für die Therapieplanung hat (3). Basierend auf der Klassifikation des The Cancer Genome Atlas (TCGA), werden Tumoren in chromosomal instabil (CIN), EBV-assoziiert (EBV), Mikrosatelliteninstabilität (MSI) und genomisch stabil (GS) untergliedert (21).

Zudem zählt bei Patienten mit Magenkarzinom im Stadium IV die Bestimmung bestimmter Biomarker zur Standarddiagnostik. Dabei sollen der HER2-Status, der PD-L1-Score, die Mismatch-Repair-Enzyme bzw. Mikrosatelliteninstabilität und auch Claudin 18.2 befundet werden (3, 22).

Histologische Bestimmung des HER2-Status

Vor Beginn der palliativen Therapie soll gemäß der Leitlinien der HER2-Status erhoben werden (3, 15). Ein positiver HER2-Status liegt vor bei einem Immunhistochemie-(IHC-)Score von 3+, einem IHC-Score von 2+ und gleichzeitigem HER2/CEP17-Verhältnis ≥ 2 in der In-situ-Hybridisierung (3) oder IHC-Score 2+/Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (3, 23). Patienten mit HER2-überexprimierendem Magenkarzinom sollen ergänzend zur Chemotherapie eine gezielte Behandlung mit Trastuzumab erhalten (3).

Histologische Bestimmung der PD-L1-Expression

Für Patienten mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom oder GEJ-Karzinom wird gemäß den Leitlinien eine Bestimmung des PD-L1-Expressionsstatus vor Beginn der palliativen Systemtherapie empfohlen (3, 24).

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 zeitsparendere und einfachere Methode zur Bestimmung der PD-L1-Expression ist der 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 %) (25). In dieser Studie wurde ein Set von 52 Tumorproben, die von Patienten mit Adenokarzinomen des Magens oder des GEJ sowie von 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 ≥ 1 % bzw. ≥ 5 % die gleiche Patientenpopulation identifiziert werden kann wie bei der Verwendung eines CPS von ≥ 1 , jedoch mit einem erheblich geringeren Zeitaufwand bei der Verwendung der TAP-Methode (25).

Symptomatik und klinischer Verlauf

Erkrankungssymptomatik

Das Frühstadium des Magenkarzinoms oder des GEJ-Karzinoms verläuft in der Regel symptomlos und klinische Symptome sind häufig erst zu beobachten, wenn der Krebs lokal fortgeschritten oder metastasiert ist. Daher ist die Erkrankung bei Diagnosestellung meist bereits in einem fortgeschrittenen Stadium, was eine schlechte Prognose zur Folge hat (Abbildung 3-3) (5, 15).

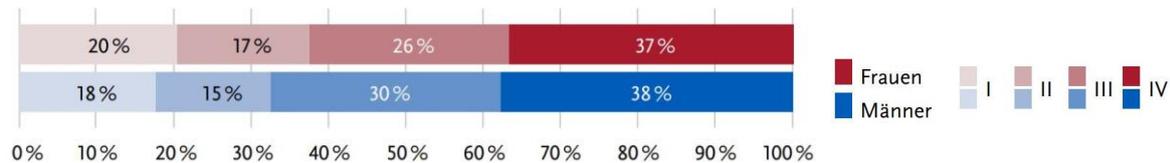


Abbildung 3-3: Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht, ICD-10 C16, Deutschland 2019 - 2020

Nach 8. Auflage TNM. Der Anteil von DCO-Fällen (Krebsfälle, die dem Krebsregister ausschließlich über eine Todesbescheinigung bekannt wurden) betrug 8 % bei den Frauen und 5 % bei den Männern. Für 56 % der übrigen Fälle konnte kein UICC-Stadium zugeordnet werden.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (2)

Charakteristische tumorassoziierte Symptome beim Magenkarzinom oder GEJ-Karzinom sind Dysphagie, Dyspepsie, rezidivierendes Erbrechen und Übelkeit, Appetitlosigkeit und ein frühes Sättigungsgefühl. Zudem können Gewichtsverlust oder Anzeichen gastrointestinaler Blutungen und Eisenmangelanämie auftreten. Bei GEJ-Karzinomen kann zusätzlich Odynophagie und bei Nicht-Kardiakarzinomen abdominaler Schmerz auftreten (3, 14, 15, 17). Bei metastasierten Tumoren treten darüber hinaus Symptome auf, die mit dem befallenen Organ in Zusammenhang stehen wie beispielsweise u. a. Leberkapselschmerz bei Lebermetastasen oder Ileussympptome bei Peritonealkarzinomen (3).

Begleiterscheinungen und Langzeitfolgen

Sowohl die Erkrankung als auch die chirurgischen und medikamentösen therapeutischen Interventionen führen bei den Patienten zu diversen körperlichen, psychischen und sozialen Beeinträchtigungen. Zu den somatischen Folgestörungen gehören beispielsweise Gewichtsabnahme bis zur Tumorkachexie, postoperative Maldigestion und Malabsorption, Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie und allgemeine Schwäche bis hin zu einem Fatiguesyndrom (3). Etwa 80 % der Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom und 15 % der Patienten mit GEJ-Karzinom sind von Unterernährung betroffen (26). Eine Verschlechterung des Ernährungszustandes durch die Erkrankung sowie die chirurgische Behandlung tritt häufig auf und wirkt sich negativ auf die Prognose der Patienten aus (26). Darüber hinaus können die Nebenwirkungen der Chemotherapie auf den Magen-Darm-Trakt und das Immunsystem die allgemeine Konstitution des Patienten weiter verschlechtern. Die Chemotherapie ist häufig mit Übelkeit, Erbrechen, Durchfall oder veränderter Geschmacks- und Geruchswahrnehmung assoziiert (15).

Die Erkrankung Magenkarzinom stellt aufgrund ihrer ausgeprägten funktionellen Beeinträchtigung, dem hohen somatischen Beschwerdedruck und der schlechten Prognose insbesondere in den fortgeschrittenen Stadien eine außerordentliche psychische Belastung dar. Dies trifft insbesondere auf die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zu. Hinweise deuten darauf hin, dass Patienten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Depression bedingt durch die Unterernährung bzw. Malnutrition haben (27). Bei unzutreffender Diagnose und unzureichender Behandlung kann sich der psychische Zustand nachteilig auf das körperliche Befinden, die Beschwerden wie Schmerzen oder Fatigue und auf die Lebensqualität auswirken (28). Gezielte supportive und rehabilitative Maßnahmen sind erforderlich, um die Patienten prä-, peri- und postinterventionell bestmöglich zu unterstützen (3, 15).

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Das Risiko, an einem Magenkarzinom (ICD-10 C16) zu erkranken, steigt mit zunehmendem Alter an. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei Frauen bei 75 Jahren und bei Männern bei 71 Jahren. Männer haben im Vergleich zu Frauen ein etwa doppelt so hohes Risiko, am Magenkarzinom zu erkranken. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate der Männer lag im Jahr 2020 bei 13,8 pro 100.000 Personen im Gegensatz zu 6,7 pro 100.000 Personen bei den Frauen (2). In Bezug auf die Lokalisation der Magenkarzinome zeigen sich ebenfalls geschlechtsspezifische Unterschiede. Bei Männern ist der Tumor mit einem Anteil von 40 % deutlich häufiger im GEJ lokalisiert als bei Frauen (19 %) (4). Auch die altersstandardisierte Sterberate liegt im Jahr 2020 mit 7,2 pro 100.000 Personen bei den Männern deutlich über der Sterberate der Frauen mit 3,6 pro 100.000 Personen (2). Generell ist seit Jahrzehnten ein geschlechterunabhängiger Rückgang der Erkrankungs- und Sterberaten für das Magenkarzinom in Deutschland und anderen Industrienationen zu verzeichnen (2).

Therapiemaßnahmen in Deutschland

Die Therapiestruktur in der Behandlung des Magenkarzinoms und des GEJ-Karzinoms ist interdisziplinär. Daher sollten Empfehlungen immer in einem qualifizierten interdisziplinären Tumorboard erarbeitet werden (3). In die Behandlungsplanung sollen sowohl das Stadium der Erkrankung als auch Komorbiditäten, der Ernährungsstatus und die Patientenpräferenz mit einbezogen werden (15). Viele Patienten sind bei Diagnosestellung in einem reduzierten Allgemeinzustand. Insbesondere der Ernährungsstatus der Patienten ist häufig krankheitsbedingt kompromittiert und die ernährungsmedizinische Versorgung sollte beginnend mit der Diagnosestellung integraler Bestandteil der Diagnostik, Therapie und Nachsorge sein (15).

Der Therapiealgorithmus zur Behandlung des Adenokarzinoms des Magens und des GEJ basiert auf dem Stadium der Erkrankung (Abbildung 3-4). Für lokale Tumoren ohne Fernmetastasen ist der Therapieansatz kurativ, die therapeutischen Optionen zielen auf eine Heilung der Erkrankung ab. Für Patienten mit bereits metastasierten Tumoren oder Patienten in späteren Therapielinien nach Versagen der Erstlinienbehandlung kommt nur ein palliativer Therapieansatz in Betracht. Das Ziel einer palliativen Behandlung ist, das Überleben zu verlängern und durch Linderung der Krankheitssymptome die Lebensqualität möglichst lange zu erhalten (15). Im Rahmen der medikamentösen palliativen Therapie werden systemische Chemotherapien eingesetzt, die bei Vorhandensein spezifischer zellulärer Strukturen mit zielgerichteten Therapien kombiniert werden. Bei einer HER2-Amplifikation/Überexpression des Tumors wird die fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie um einen Anti-HER2-Antikörper ergänzt, bei Vorliegen erhöhter PD-L1-Expression kommen zusätzlich Immuncheckpoint-Inhibitoren zum Einsatz. Die beste supportive Therapie wird zusätzlich oder alternativ zur medikamentösen Tumortherapie empfohlen (3). Die Therapieansätze zur Behandlung des Adenokarzinoms des Magens und des GEJ in Deutschland werden im Weiteren detaillierter beschrieben. Die Grundlage hierfür bilden die indikationsspezifischen nationalen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (S3-Leitlinie, Stand: August 2019) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO; Onkopedia-Leitlinie, Stand: März 2024) (3, 15).

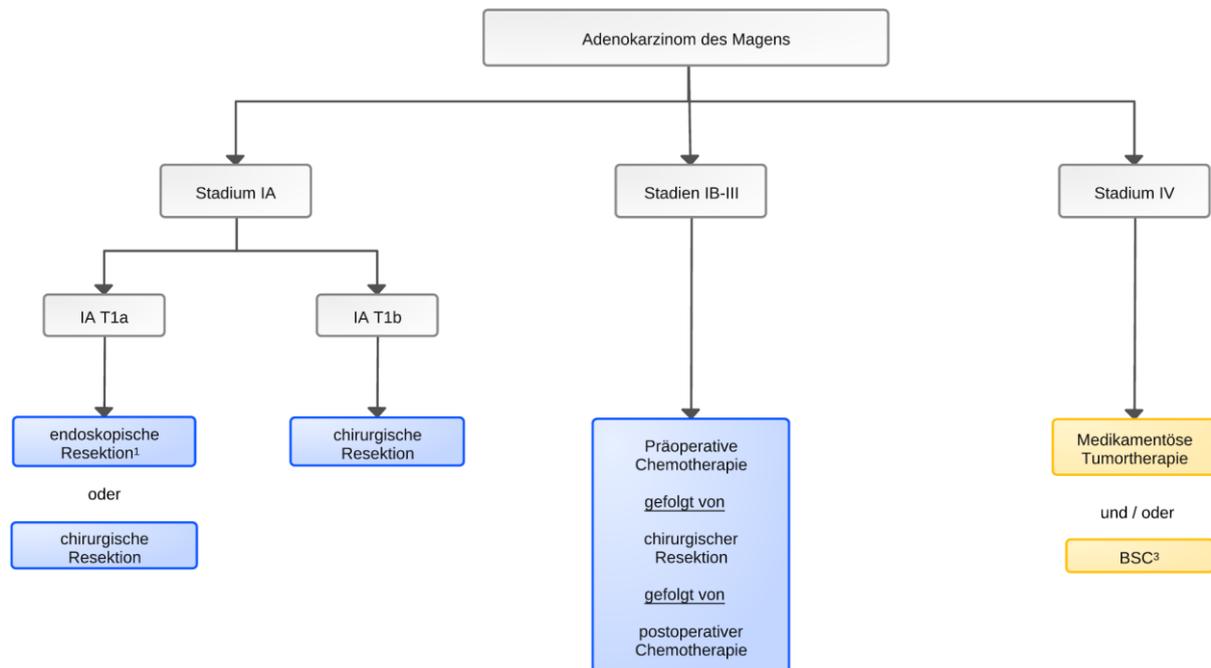


Abbildung 3-4: Algorithmus zur Erstlinienbehandlung des Adenokarzinoms des Magens und des GEJ.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (3)

Kurativer Therapieansatz

Die kurative Behandlung des Adenokarzinoms zielt auf die Heilung der Erkrankung ab, die nur durch eine vollständige Resektion des Tumors erfolgen kann. Daher stellt die Operation die primäre Standardtherapie für alle resektablen Magen- oder GEJ-Karzinome dar (15). Im UICC-Stadium IA gilt die alleinige Resektion als ausreichend. Hierbei werden rein mukosale Magenkarzinome (T1a, Frühkarzinome) mittels endoskopischer en-bloc-Resektion entfernt, da eine Lymphknotenmetastasierung zu diesem Zeitpunkt unwahrscheinlich ist. Bei einer Infiltration des Tumors in die Submukosa (T1b) liegen häufig bereits Metastasen in den proximalen Lymphknoten vor, sodass eine chirurgische Resektion des Tumors mit Lymphadenektomie erforderlich ist (3). Eine kurative chirurgische Behandlung sollte das Ziel aller T1-T4-Tumoren sein, mit Ausnahme von T4b-Tumoren mit Einbezug nicht-resektabler Strukturen oder mit Fernmetastasen (15). Folglich besteht die Behandlung von Magenkarzinomen in den UICC-Stadien IB bis III aus einer radikalen chirurgischen Resektion kombiniert mit einer D2-Lymphadenektomie (3).

Das Ziel der kurativen Resektion ist eine vollständige Entfernung des Tumors und der regionären Lymphknoten (R0-Resektion) (15). Nach einer Gastrektomie benötigen die Patienten lebenslang eine Vitamin-B12-Substitution, eine Substitution mit Pankreasenzymen ist bei einer Roux-Y-Rekonstruktion indiziert (3). In den UICC-Stadien IB bis III sollen Patienten zusätzlich zur Resektion eine perioperative Chemotherapie, d. h. präoperativ beginnend und postoperativ fortsetzend, bestehend aus 5-Fluorouracil (5-FU), Folinsäure, Oxaliplatin und Docetaxel (FLOT) erhalten (3, 15). Diese sollte bei nachgewiesener hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) mit einem PD-1/PD-L1-Immunchekpoint-Inhibitor im Off-Label-Use ergänzt werden. Bei einer HER2-Positivität des Tumors kann Trastuzumab zusätzlich zu FLOT angewendet werden. Eine adjuvante Chemotherapie wird empfohlen, wenn keine präoperative Chemotherapie erfolgt ist, z. B. aufgrund einer Fehleinschätzung des Tumorstadiums (3).

Im Falle einer unvollständigen Tumorresektion (R1- und R2-Resektion) sollte zunächst eine kurative Nachresektion angestrebt werden. Eine adjuvante Radiochemotherapie kann nach Konsens der interdisziplinären Tumorkonferenz erfolgen, sollte eine Nachresektion nicht möglich sein (15). Gemäß der S3-Leitlinie kann eine definitive Radiochemotherapie durchgeführt werden, wenn Patienten funktionell inoperabel sind, eine operative Therapie ablehnen oder ein lokal begrenztes, aber irresektables Adenokarzinom des Magens oder GEJ vorliegt (15).

Palliativer Therapieansatz in der Erstlinientherapie

Das Ziel der palliativen Therapie ist die Verlängerung des Überlebens und der Erhalt der Lebensqualität. Eine palliative Behandlung ist indiziert, wenn das Magenkarzinom oder GEJ-Karzinom lokal fortgeschritten, inoperabel oder metastasiert ist (3, 15). Gemäß der S3- und der Onkopedia-Leitlinie ist der Standard in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ bei gutem Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Score (ECOG-PS) 0 – 1) eine systemische Chemotherapie bestehend aus einer Platin-Fluoropyrimidin-Doublette. Die Wirksamkeit von Oxaliplatin und Cisplatin ist vergleichbar, aber sie unterscheiden sich hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils (3, 15). Bei der Wahl der Behandlung sollten daher die Begleiterkrankungen berücksichtigt werden (15). Als Fluoropyrimidine werden 5-FU als Infusion oder Capecitabin und S-1 als oral applizierbare Arzneistoffe empfohlen, die in ihrer Wirksamkeit vergleichbar sind. S-1 ist eine Arzneistoffkombination zur oralen Applikation von 5-FU bestehend aus dem Prodrug von 5-FU mit zwei 5-FU-Modulatoren, wodurch der schnelle Abbau des Arzneimittels bei oraler Gabe verhindert wird (3, 15). Capecitabin ist in Kombination mit Cisplatin und mit Oxaliplatin sowie S-1 in Kombination mit Cisplatin zugelassen. Die S3-Leitlinie empfiehlt, bei der Wahl zwischen oralen oder infusionalen Fluoropyrimidinen aufgrund unterschiedlicher Nebenwirkungsprofile die Begleiterkrankungen und die Patientenpräferenz zu berücksichtigen (15). Gemäß Onkopedia-Leitlinie ist infundiertes 5-FU bei Patienten mit Dysphagie oder anderen Ernährungsproblemen gegenüber oralen Fluoropyrimidinen zu bevorzugen (3). Gemäß der S3-Leitlinie kann ebenfalls unter Berücksichtigung von Alter, Allgemeinzustand und Komorbidität die Anwendung einer Docetaxel-haltigen Dreifachkombination erwogen werden, wobei ein modifiziertes Therapieschema wie FLOT zum Einsatz kommen soll (15). Aufgrund

der höheren Toxizität wird diese Behandlung nicht als Standardtherapie empfohlen. Zusätzlich kann bei einer Kontraindikation gegen Platinderivate Irinotecan im Off-Label-Use in Kombination mit 5-FU als Alternativbehandlung aufgrund wissenschaftlicher Evidenz eingesetzt werden (3, 15).

Vor Beginn der medikamentösen Tumorthherapie empfehlen die Leitlinien die Bestimmung des HER2-Status als prädiktiven Faktor in der Therapieplanung. Bei HER2-positiven, metastasierten Tumoren wird die systemische Chemotherapie um die zielgerichtete Behandlung mit dem Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab ergänzt (3, 15).

In den vergangenen Jahren hat auch die Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren Einzug in den Versorgungsalltag gehalten. Die Onkopedia-Leitlinie empfiehlt für Patienten mit HER2-positiven Tumoren mit nachgewiesener PD-L1-Expression eine Kombinationstherapie aus fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie, Trastuzumab und Pembrolizumab (CPS \geq 1). Patienten mit HER2-negativen und PD-L1-positiven Magenkarzinomen oder GEJ-Karzinomen sollen zusätzlich zur Chemotherapie-Doublette Nivolumab (CPS \geq 5) oder Pembrolizumab (CPS \geq 1) erhalten. Für diese Patientengruppe wurde in der Phase-III Studie RATIONALE 305 gezeigt, dass Tislelizumab das Gesamtüberleben der Patienten verlängert, was den Nachweis der Wirksamkeit einer zusätzlichen Immuncheckpoint-Therapie zur Chemotherapie bekräftigt. Die Immuncheckpoint-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab sind auch für Patienten mit MSI-H oder defizienter Mismatch-Reparatur (dMMR) indiziert (3). In der S3-Leitlinie gibt es noch keine allgemeine Empfehlung für den Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren, da diese zum Stand der Leitlinie im August 2019 noch keine Zulassung im Anwendungsgebiet hatten (Zulassung Nivolumab: 19.10.2021 (29), Zulassung Pembrolizumab: 23.11.2023 (30)).

Internationale Therapieempfehlungen

Internationale Leitlinien für die Behandlung des Magenkarzinoms und des GEJ-Karzinoms, die besondere Beachtung auf EU-Ebene und auf US-Ebene finden, sind die Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology, ESMO) bzw. die Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (5, 24).

Die ESMO-Leitlinie aus dem Jahr 2022 empfiehlt in der Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren und metastasierten Magenkarzinoms oder GEJ-Karzinoms eine fluoropyrimidin- und platinbasierte Kombinationschemotherapie. Zusätzlich sollen Patienten mit HER2-positiven Tumoren eine Therapie mit Trastuzumab erhalten. Bei Patienten mit nachgewiesener PD-L1-Expression soll die Chemotherapie um den Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab ergänzt werden. Eine radikale Resektion des Tumors wird nur in besonderen Ausnahmefällen in Betracht gezogen (5).

Gemäß der NCCN-Leitlinie 2024 (Version 4.2024) erhalten Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem, lokal wiederkehrendem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ eine palliative Therapie. Für Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand (Karnofsky-Index $< 60\%$ oder ECOG-PS ≥ 3) wird die beste supportive Therapie empfohlen. Bei besserem Allgemeinbefinden (Karnofsky-Index $\geq 60\%$ oder ECOG-PS ≤ 2) stehen die Radiochemotherapie, die systemische Therapie oder die beste supportive Therapie zur Auswahl. Vor Festlegung des Therapiealgorithmus sollen die Patienten auf den HER2-Status, die PD-L1-Expression und MSI getestet werden. Eine systemische Erstlinientherapie wird empfohlen, wenn eine lokale Behandlung des Tumors nicht indiziert ist, und besteht aus einer dualen Kombinationschemotherapie aus den Platinderivaten Oxaliplatin oder Cisplatin, wobei Oxaliplatin aufgrund geringerer Toxizität bevorzugt wird, und einem Fluoropyrimidin (Fluorouracil oder Capecitabin). Bei HER2-positiven Tumoren wird die Chemotherapie um Trastuzumab ergänzt, zusätzlich wird bei vorhandener PD-L1-Expression (CPS ≥ 1) Pembrolizumab in die Therapie eingeschlossen. HER2-negative Magenkarzinome oder GEJ-Karzinome sollen ergänzend zur Chemotherapie-Doublette bei vorhandener PD-L1-Expression mit Immuncheckpoint-Inhibitoren behandelt werden. In Abhängigkeit von der PD-L1-Expression wird Nivolumab als bevorzugter Immuncheckpoint-Inhibitor bei einem CPS ≥ 5 oder Pembrolizumab bei einem CPS ≥ 10 eingesetzt. Pembrolizumab kann zudem bei einer PD-L1-Expression CPS ≥ 1 ergänzend zur Kombinationschemotherapie angewendet werden. Weitere empfohlene Therapieregime enthalten Irinotecan, Paclitaxel oder Docetaxel in Dreifachkombination mit Platin und Fluoropyrimidinen (24). Spezielle Therapieoptionen finden bei Tumoren mit spezifischen genomischen Besonderheiten (MSI, dMMR) Anwendung. Unter anderem wird der Einsatz der Immuncheckpoint-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab hierbei unabhängig vom PD-L1-Status empfohlen (24).

Es zeigt sich eine große Übereinstimmung in den empfohlenen Therapiealgorithmen der nationalen und internationalen Leitlinien in der medikamentösen Erstlinientherapie des Magenkarzinoms oder GEJ-Karzinoms. Unterschiede in den Empfehlungen beim Einsatz der PD-L1-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab in der deutschen S3-Leitlinie gegenüber der Onkopedia-Leitlinie und den internationalen Leitlinien sind wahrscheinlich auf die geringere Aktualität der S3-Leitlinie (August 2019) und auf die Unterschiede in der europäischen und US-amerikanischen Zulassung von Nivolumab zurückzuführen. Nivolumab ist in Europa nur für die Behandlung PD-L1-positiver Patienten zugelassen, wohingegen in den USA eine Zulassung unabhängig vom PD-L1-Status für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem, lokal wiederkehrendem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens, des GEJ und des Ösophagus vorliegt (31, 32) Gemäß der Leitlinienempfehlungen stellt der Einsatz von PD-L1-Inhibitoren eine wichtige Therapieoption für Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem, oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ dar.

Prognose

Die Diagnose Magenkarzinom (ICD-10 C16) ist mit einer ungünstigen Prognose assoziiert. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt für Frauen bei 37 % und für Männer bei 33 % und ist somit zwischen den Geschlechtern vergleichbar. Insbesondere in den ersten beiden Jahren nach der Diagnose ist die Prognose schlecht mit einer Sterblichkeit von 40 % im ersten Jahr (Abbildung 3-5). Ab dem fünften Jahr nach Diagnose sinken die relativen Überlebensraten nur noch langsam und es treten deutlich weniger karzinombedingte Sterbefälle auf. Innerhalb des Beobachtungszeitraums von zehn Jahren nach Erstdiagnose erreicht die Kurve der relativen Überlebensrate nicht den Nullwert, sodass auch über diesen Zeitraum hinaus noch karzinombedingte Sterbefälle auftreten (2).

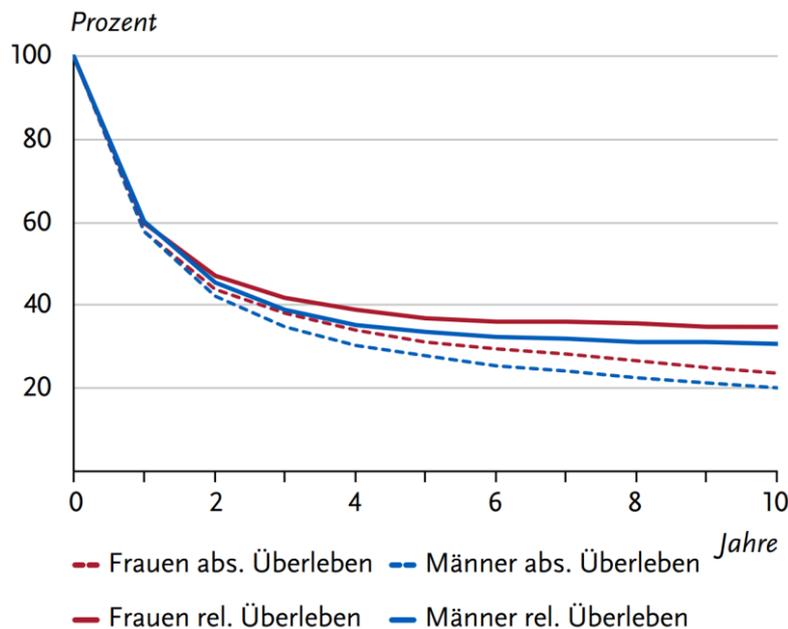


Abbildung 3-5: Absolute und relative Überlebensraten bei Männern und Frauen im Zeitraum von 10 Jahren nach Erstdiagnose (ICD-10 C16, Deutschland 2019 bis 2020).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (2)

Ein Hauptgrund für die schlechten Heilungschancen ist die späte Diagnosestellung aufgrund des üblicherweise asymptomatischen Krankheitsverlaufs im Frühstadium der Erkrankung. Die Diagnose erfolgt bei etwa 40 % der Patienten erst im UICC Stadium IV, in dem der Tumor lokal fortgeschritten, nicht resezierbar oder metastasiert ist und die Therapieoptionen in der Regel nicht mehr kurativ sind (2). Zudem nimmt die Überlebenswahrscheinlichkeit mit den Stadien beträchtlich ab. Die 5-Jahres-Überlebensraten für Patienten mit Magenkarzinom im UICC Stadium IV liegt laut RKI bei nur 6 % bei Männern bzw. 4 % bei Frauen (33). Eine Darstellung des relativen Überlebens von Patienten mit Magenkarzinom in Abhängigkeit vom UICC-Stadium der Erkrankung verdeutlicht die ungünstige Entwicklung der Prognose mit der Krankheitsprogression (Abbildung 3-6).

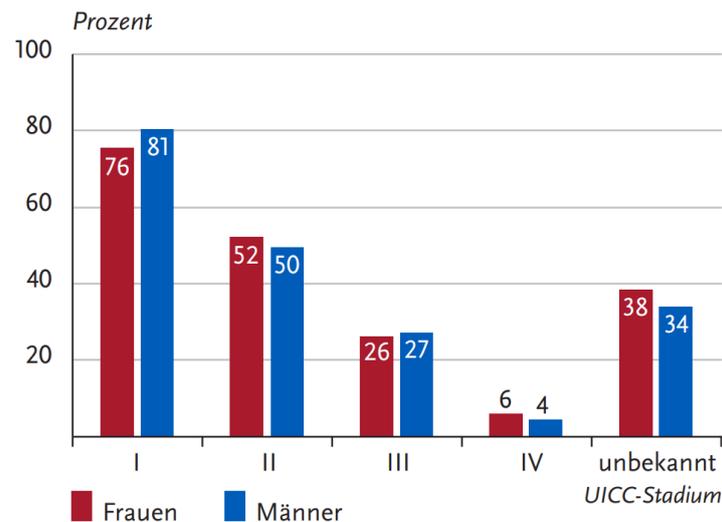


Abbildung 3-6: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (7. Auflage TNM) und Geschlecht, ICD-10 C16, Deutschland 2016 bis 2018

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (33)

Die Prognose des Magenkarzinoms (ICD-10 C16) ist insgesamt ungünstig und verschlechtert sich mit der Progression des Erkrankungsstadiums. Relevante prognostische Faktoren sind die Tumorlokalisation, die lokale Tiefeninfiltration, der Lymphknotenbefall sowie das Vorhandensein von Fernmetastasen. Zudem stellt die Gefäßinvasion bei Kardiakarzinomen und distalen Magenkarzinomen einen weiteren Prognosefaktor dar (15).

Charakterisierung der Zielpopulation

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

Der Therapieansatz in der Erstlinie im lokal fortgeschrittenen und nicht resezierbaren oder metastasierenden Stadium verfolgt in der Regel eine palliative Intention. Ziel der Therapie ist insbesondere die Linderung der Symptome, eine Verlängerung der Überlebenszeit und Verbesserung der Lebensqualität. Der Anti-PD-1-Antikörper Tislelizumab stellt eine effektive Behandlungsoption mit gutem Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil für die Patienten der Zielpopulation dar, um die relevanten Ziele einer palliativen Therapie zu adressieren.

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

Das Magenkarzinom (ICD-10 C16) zählt zu den häufigen bösartigen Erkrankungen in Deutschland mit einem Anteil an allen Krebsneuerkrankungen von 3,5 % bei den Männern und 2,3 % bei den Frauen im Jahr 2020. Zudem gehen 4,0 % bzw. 3,2 % aller Krebssterbefälle bei Männern bzw. Frauen in Deutschland auf eine maligne Erkrankung des Magens zurück (2). Die Diagnose Magenkarzinom ist mit einer schlechten Prognose assoziiert. Ein Grund dafür ist die späte Diagnosestellung, da die Erkrankung zu Beginn meist symptomlos verläuft und häufig erst im fortgeschrittenen Stadium mit bereits lokoregionärer oder metastasierter Ausbreitung diagnostiziert wird. Bei ca. 40 % der Patienten ist die Erkrankung bei der Erstdiagnose bereits ins Stadium IV fortgeschritten (2, 5). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate lag im Zeitraum 2019 bis 2020 bei 37 % bei den Frauen und 33 % bei den Männern (2). Bereits im ersten Jahr nach Diagnosestellung versterben etwa 40 % der Patienten (3). Mit der Krankheitsprogression sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit, sodass Patienten im Stadium IV nur noch ein relatives 5-Jahres-Überleben von 6 % bzw. 4 % je nach Geschlecht haben (33). Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet haben keine Aussicht auf Heilung, sodass lediglich palliative Therapieoptionen zur Behandlung infrage kommen (3, 15).

Die palliative Behandlung der Patienten ist auf die Verlängerung des Überlebens und den Erhalt der Lebensqualität fokussiert (3, 15). 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

Das Anwendungsgebiet von Tislelizumab umfasst die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, deren Tumoren eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score ≥ 5 % aufweisen. Die Standardtherapie für Patienten in diesem Anwendungsgebiet besteht aus einer dualen Kombinationschemotherapie mit Platin und Fluoropyrimidinen (3, 15). Auch wenn die systemische Chemotherapie einen Beitrag insbesondere zur Verlängerung des Überlebens leistet, bleibt die Prognose für die Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom oder GEJ-Karzinom schlecht (15, 34).

Die Immuntherapie mit PD-L1-Inhibitoren bietet seit wenigen Jahren eine effektive zusätzliche Behandlungsoption für HER2-negative Patienten. Im Jahr 2021 wurde Nivolumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit einer PD-L1-Expression $\text{CPS} \geq 5$ in Europa zugelassen (35). Zuletzt erhielt auch Pembrolizumab Ende des Jahres 2023 in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie die europäische Zulassung für die Behandlung erwachsener Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des GEJ. Pembrolizumab ist sowohl für die Behandlung HER2-negativer als auch HER2-positiver Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($\text{CPS} \geq 1$) zugelassen. Beide Immuncheckpoint-Inhibitoren haben die Überlebenszeit und das progressionsfreie Überleben in den Patientenpopulationen signifikant verbessert (3, 36, 37). Daher sind die Immuncheckpoint-Inhibitoren in die Therapieempfehlungen der Leitlinien zur Behandlung des HER2-negativen, fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ aufgenommen worden, deren aktuelle Versionen nach der Zulassung von Nivolumab bzw. Pembrolizumab erschienen sind (international: ESMO-Leitlinie, NCCN-Leitlinie; national: Onkopedia-Leitlinie).

Therapeutischer Bedarf im Anwendungsgebiet

Der somatische und psychische Leidensdruck für Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des GEJ ist hoch. Durch die meist späte Diagnose im bereits fortgeschrittenen Krankheitsstadium sind die 5-Jahres-Überlebensraten gering (2, 33). Das fortgeschrittene Stadium der Erkrankung ist mit einer erheblichen krankheits- und behandlungsbedingten Symptomlast sowie Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert. Typische beeinträchtigende Symptome sind Dysphagie und Dyspepsie, rezidivierendes Erbrechen und Gewichtsverlust (3). Der Einsatz systemischer Chemotherapien ist darüber hinaus mit zahlreichen, vielfach den Verdauungstrakt betreffenden Nebenwirkungen verbunden, die die Symptomlast zusätzlich verstärken und den Leidensdruck erhöhen (15). Durch die Erkrankung und die Behandlung leiden Patienten mit Magenkarzinom häufig unter Mangelernährung, was die körperliche Konstitution verschlechtert und den Behandlungserfolg beeinträchtigen kann. Ein schlechter Allgemeinzustand der Patienten schränkt die Therapieoptionen ein, da eine systemische Chemotherapie für den Körper eine hohe Belastung darstellt und daher nur für Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG-PS 0 bis 1) empfohlen wird (15). Aufgrund der Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Chemotherapeutika sollte das Risiko-Nutzen-Verhältnis individuell abgewogen werden (15). Die Schwere der Erkrankung und die fehlende Aussicht auf Heilung führen darüber hinaus zu einer erheblichen psychischen Belastung. Das therapeutische Ziel in der vorliegenden palliativen Behandlungssituation ist daher neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens vor allem die Linderung bestehender Symptome, das Hinauszögern weiterer Symptome sowie die bestmögliche Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Tislelizumab

Die Grundlage der Behandlung des fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasiertem Magenkarzinoms oder des GEJ ist eine systemische Kombinationschemotherapie. Jedoch liegt auch mit einer Chemotherapie-basierten Palliativbehandlung die mediane Überlebenszeit bei unter einem Jahr (3, 15, 34). Eine Verbesserung der Versorgungssituation der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet konnte mit der Einführung immunonkologischer Therapieansätze erzielt werden. Im Jahr 2021 erfolgte in Europa mit Nivolumab die erste Zulassung für einen PD-1-Inhibitor für das vorliegende Anwendungsgebiet, eine weitere folgte im Jahr 2023 für Pembrolizumab (35, 38). Die geringe Anzahl zugelassener Arzneimittel für die palliative Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom oder GEJ-Karzinom verdeutlicht den Bedarf neuer medikamentöser Therapieoptionen.

Das Wirkprinzip der Immuntherapeutika unterscheidet sich von dem der chemotherapeutischen Arzneimittel. 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 (39, 40). Wie in Modul 2 F 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 Tumorantigene auf Tumorzellen zu binden und diese zu eliminieren, aufrechterhalten können (41-43).

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 antikörpervermittelten Phagozytose der T-Zellen führte (44-46). Zudem konnte in strukturellen Analysen mit über 80 % eine vergleichsweise größere Überlagerung der Bindungsfläche 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 (47). Darüber hinaus verfügt Tislelizumab im Vergleich zu Pembrolizumab und Nivolumab über eine niedrigere Dissoziationsrate und eine höhere Halbwertszeit (47).

Tislelizumab ergänzt als hochspezifischer PD-1-Inhibitor das Spektrum der immunonkologischen Therapeutika. Die gute Wirksamkeit und Sicherheit konnten in der Phase-III-Studie RATIONALE 305 gezeigt werden (48-50). Für diese Studie wurden asiatische (73,8 %) und kaukasische (23,1%) Studienteilnehmer eingeschlossen. Die restlichen 3,1 % der Studienteilnehmer gehörten zu anderen Ethnien oder die Ethnie war unbekannt (49). Das Ziel der RATIONALE 305 war die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tislelizumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie (Oxaliplatin in Kombination mit Capecitabin oder Cisplatin in Kombination mit 5-FU) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie in Erstlinienbehandlung bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des

GEJ (50). Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird nachfolgend die in der Studie RATIONALE 305 verabreichte fluoropyrimidin- und platinbasierte Chemotherapie mit Chemotherapie abgekürzt. Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie erfolgt gemäß der Zulassung von Tislelizumab nur für Patienten der Studie RATIONALE 305 mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score $\geq 5\%$). In der Studie konnte im PD-L1-positiven Analyseset gezeigt werden, dass das Gesamtüberleben der Patienten unter Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie um 3,6 Monate gegenüber einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie verlängert werden konnte (Median: 16,4 vs. 12,8 Monate), was sich in einem statistisch signifikanten Überlebensvorteil äußerte (Hazard Ratio (HR) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,709 [0,583; 0,863]; $p = 0,0005$). Darüber hinaus verlängerte sich auch das progressionsfreie Überleben statistisch signifikant von 5,9 Monaten bei einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie auf 7,2 Monate bei einer Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,678 [0,557; 0,826]; $p = 0,0001$). Eine Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie führte zudem zu einer verbesserten objektiven Ansprechrates gegenüber einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie (51,5 % vs. 42,6 %) (Relatives Risiko (RR) [95 %-KI]: 1,208 [1,013; 1,440]; $p = 0,0346$) (siehe Modul 4 F) (49).

Die gute Wirksamkeit spiegelt sich zusätzlich in den Ergebnissen zur Erhebung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. In der Studie RATIONALE 305 konnten im PD-L1-positiven Analyseset für die Kombinationstherapie mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie anhand der Fragebögen European Quality of Life 5-Dimensions Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS), 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-Stomach 22 (EORTC QLQ-STO22) klinisch relevante Vorteile bei der Symptomatik sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie gezeigt werden. Erhebliche Verbesserungen der Symptomatik zeigten sich beim EORTC QLQ-C30 insbesondere für die Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit und Schmerzen sowie beim EORTC QLQ-STO22 für die Symptome des oberen Gastrointestinaltrakts. Die längerfristige Stabilisierung oder Verbesserung der Symptomatik unter Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie spiegelt sich auch in einem Vorteil hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. Während sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität trotz des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums der Patienten unter einer Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie verbesserte oder stabil blieb, zeigte sich bei einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie vielfach eine Verschlechterung. Statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie mit teils klinisch relevantem Ausmaß wurden in allen Funktionsskalen sowie dem allgemeinen Gesundheitszustand deutlich (siehe Modul 4 F) (49).

Das beobachtete Sicherheitsprofil von Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie entspricht dem bekannten Sicherheitsprofil von einem Immuncheckpoint-Inhibitor in Kombination mit einer Chemotherapie. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet und das Sicherheitsprofil in beiden Studienarmen war weitestgehend vergleichbar. Folglich weist die Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie ein gut untersuchtes, kontrollierbares Sicherheitsprofil auf.

Diese Ergebnisse belegen die bessere Wirksamkeit und ein gut kontrollierbares Sicherheitsprofil einer Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegenüber einer alleinigen chemotherapeutischen Behandlung. Damit kann Tislelizumab wichtige Ziele der palliativen Behandlung für Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ decken: ein klinisch bedeutsames und signifikant verlängertes Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben, ein höheres Therapieansprechen, die Verbesserung und Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie ein kontrollierbares Verträglichkeitsprofil. Da es im Hinblick auf die Risikofaktoren zur Entstehung des Magenkarzinoms keine Unterschiede zwischen der asiatischen und nicht-asiatischen Bevölkerung gibt, lassen sich die Studiendaten der globalen Studie RATIONALE 305 trotz des großen Anteils asiatischer Studienteilnehmer auf die deutsche Bevölkerung übertragen.

Mit dem Anti-PD-1-Antikörper Tislelizumab steht somit eine neue effektive Therapieoption mit sicherem Nebenwirkungsprofil zur Verfügung, die das Therapiespektrum der Immunonkologika erweitert und eine zusätzliche wirksame Option für die Erstlinienbehandlung des Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ darstellt. Die verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie, bestehend aus Oxaliplatin und Capecitabin oder Cisplatin und 5-FU, ermöglichen zudem eine patientenindividuelle Anwendung von Tislelizumab.

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 ICD-10 zur Verfügung gestellt. Bundesweite Daten zum nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinom des Magens oder des GEJ liegen für Deutschland nicht vor. Deshalb beziehen sich die weiteren Darstellungen zur Inzidenz und Prävalenz auf das Magenkarzinom in der Gesamtheit (ICD-10 C16) und schließen alle bösartigen Neubildungen des Magens ein, darunter auch GEJ-Karzinome (ICD-10 C16.0). 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 (51). 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.

Eigene Berechnungen zur Inzidenz und Prävalenz wurden in Microsoft Excel mit ungerundeten Zahlen durchgeführt und entsprechend kaufmännisch auf die dargestellten Werte gerundet (52).

Inzidenz der Erkrankung

Das Magenkarzinom (ICD-10 C16) ist die zehnthäufigste maligne Tumorerkrankung in Deutschland. Hierzulande machen bösartige Erkrankungen des Magens etwa 3,2 % aller Krebstodesfälle bei Frauen und 4,0 % aller Krebstodesfälle bei Männern aus (2). Im Jahr 2021 erkrankten in Deutschland gemäß ZfKD-Datenabfrage insgesamt 14.922 Personen an einem Magenkarzinom (ICD-10 C16). Darunter befanden sich 5.687 Frauen und 9.235 Männer (Tabelle 3-3) (51, 52). Demnach erkrankten Männer etwa doppelt so häufig am Magenkarzinom wie Frauen.

Tabelle 3-3: Inzidenz des Magenkarzinoms (ICD-10 C16) in Deutschland

Jahr	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Inzidenz, rohe Rate pro 100.000 Einwohner								
Frauen	15,8	15,4	14,6	15,1	14,1	14,4	13,0	13,5
Männer	25,0	24,7	23,4	23,5	23,4	23,0	22,4	22,5
Gesamt	20,3	19,9	18,9	19,3	18,7	18,6	17,6	17,9
Inzidenz, Fallzahlen								
Frauen	6.516	6.377	6.083	6.316	5.923	6.067	5.493	5.687
Männer	9.916	9.905	9.484	9.597	9.573	9.417	9.174	9.235
Gesamt	16.432	16.282	15.567	15.913	15.496	15.484	14.667	14.922
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (52)								

Das Magenkarzinom (ICD-10 C16) tritt im Erwachsenenalter in Erscheinung, wobei die Neuerkrankungsrate mit zunehmendem Alter ansteigt (Abbildung 3-7). Das Erkrankungsalter bei Erstdiagnose lag im Jahr 2020 im Median bei 71 Jahren für Männer und bei 75 Jahren für Frauen (2). Damit erkrankten Männer im Mittel vier Jahre früher als Frauen. Insgesamt handelt es sich beim Magenkarzinom um eine Erkrankung, die vornehmlich in der älteren Bevölkerung diagnostiziert wird.

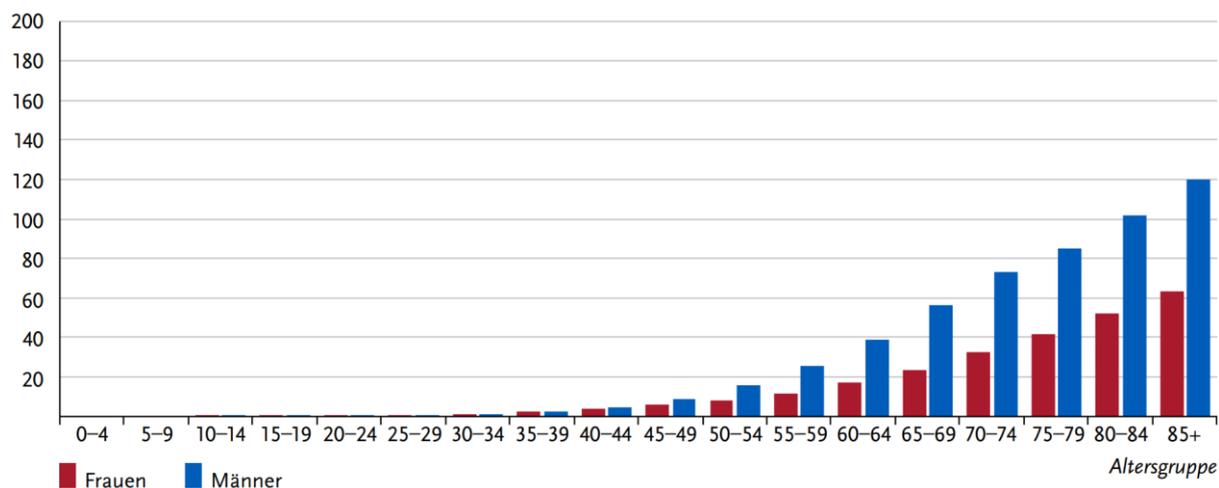


Abbildung 3-7: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C16, Deutschland 2019 bis 2020, je 100.000

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (2)

Die altersstandardisierten Erkrankungsraten entwickeln sich bei beiden Geschlechtern ähnlich. Seit Ende der 1990er Jahre ist für die altersstandardisierten Neuerkrankungs- und Sterberaten ein stetiger Rückgang sowohl bei Frauen als auch bei Männern zu beobachten (Abbildung 3-8). Der stärkste Rückgang liegt bei Tumoren des Magenausgangs (Antrum und Pylorus) vor (2).

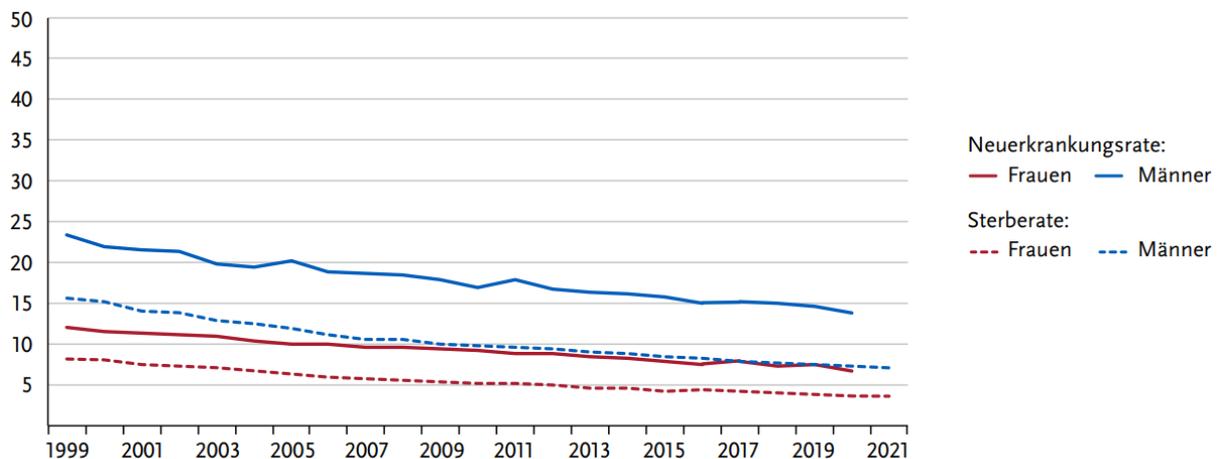


Abbildung 3-8: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C16, Deutschland 1999 bis 2020/2021, je 100.000 (alter Europastandard)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (2)

Ein Rückgang der Fallzahlen ist auch bei den absoluten Zahlen der Neuerkrankungs- und Sterbefälle zu beobachten (Abbildung 3-9) (2). Der Rückgang in absoluten Zahlen ist jedoch geringer als bei den altersstandardisierten Raten.

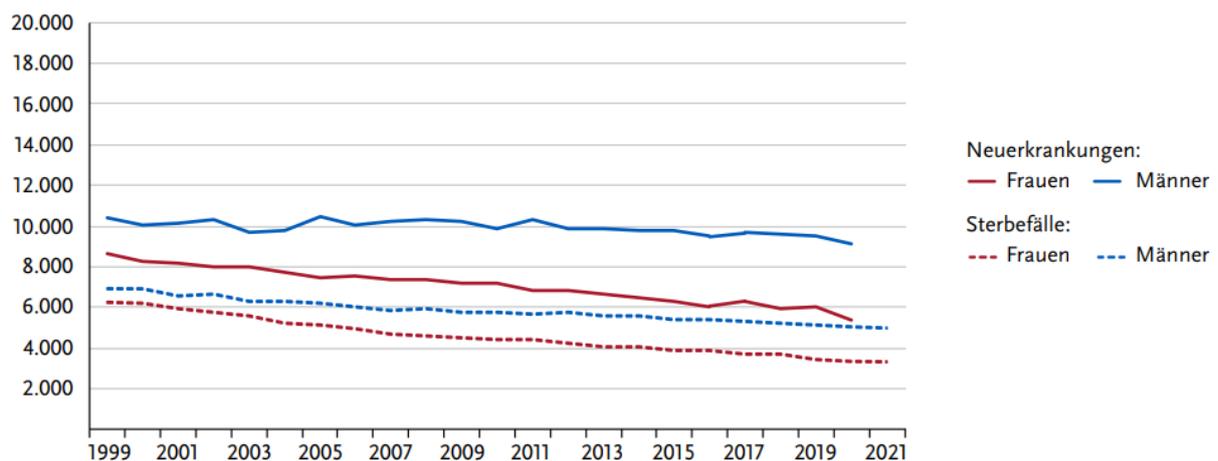


Abbildung 3-9: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C16, Deutschland 1999 bis 2020/2021

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (2)

Prävalenz der Erkrankung

Die 5-Jahres-Prävalenz des Magenkarzinoms (ICD-10 C16) lag gemäß ZfKD-Datenabfrage im Jahr 2019 bei insgesamt etwa 32.361 Fällen (12.724 Frauen und 19.637 Männer) (52). 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 Magens oder des GEJ erkrankt sind.

Tabelle 3-4: 5-Jahres-Prävalenz des Magenkarzinoms (ICD-10 C16)

Jahr	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
5-Jahres-Prävalenz, rohe Rate pro 100.000 Einwohner								
Frauen	34,6	35,2	35,0	34,6	33,6	33,4	31,4	30,2
Männer	51,5	51,9	51,9	51,1	49,9	50,2	49,3	47,9
Gesamt	42,8	43,4	43,3	42,7	41,6	41,7	40,3	38,9
5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen								
Frauen	14.221	14.508	14.474	14.400	14.035	13.997	13.220	12.724
Männer	20.276	20.543	20.655	20.687	20.316	20.522	20.197	19.637
Gesamt	34.497	35.051	35.129	35.087	34.351	34.519	33.417	32.361
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (52)								

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).

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)		Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Tislelizumab	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score $\geq 5\%$) in Erstlinienbehandlung	2.210 – 3.491	1.941 – 3.067
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (52)			

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 (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 (G/GEJ) bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von $\geq 5\%$ aufweisen (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 Magenkarzinoms (ICD-10 C16) 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 Magenkarzinom oder GEJ-Karzinom (ICD-10 C16) schrittweise anhand verschiedener Quellen unter Berücksichtigung der Anwendungskriterien berechnet (Abbildung 3-10) (52).

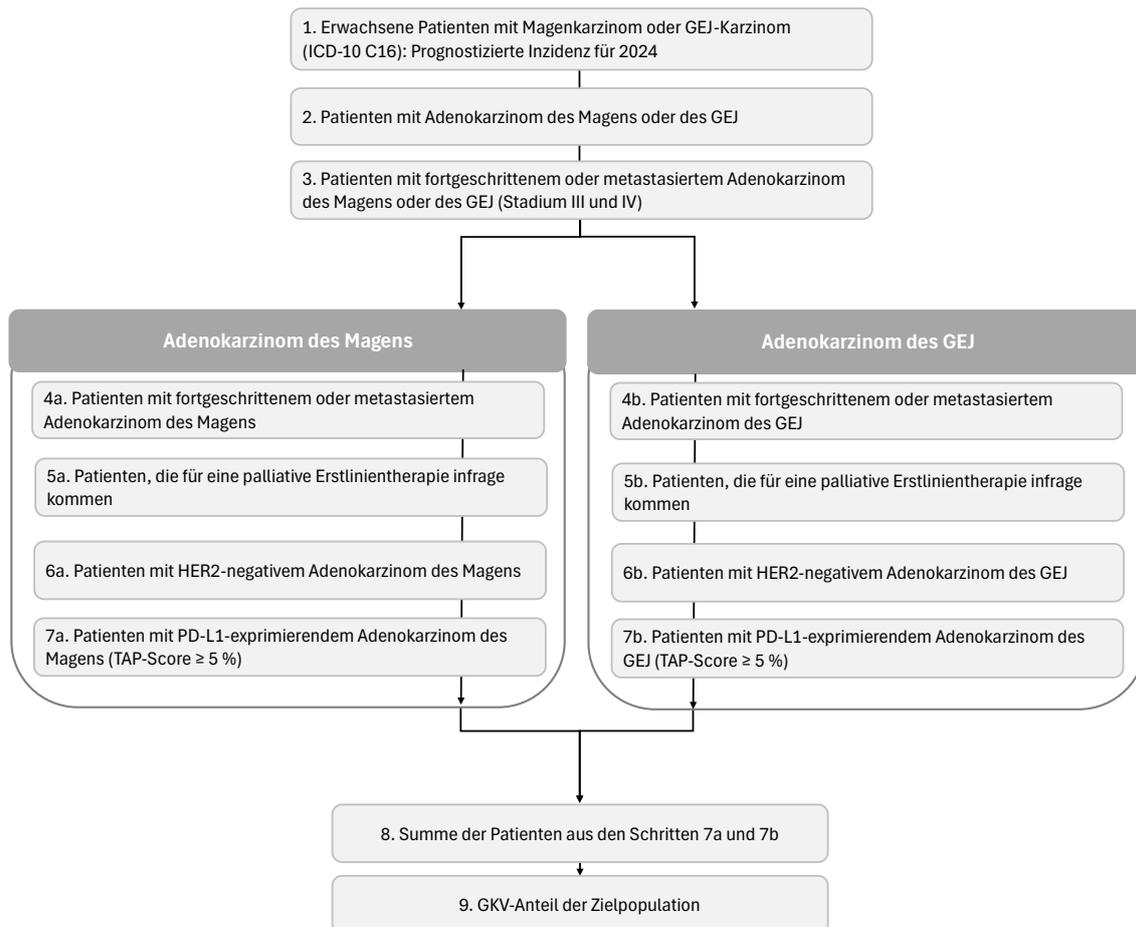


Abbildung 3-10: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation

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 – GC 1L“ zu entnehmen, in welchem weiterhin die zugehörigen Seitenzahlen der verwendeten Quellen aufgeführt sind (52).

Schritt 1: Erwachsene Patienten mit Magenkarzinom oder GEJ-Karzinom (ICD-10 C16)

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 Magenkarzinom oder GEJ-Karzinom (ICD-10 C16) von **14.548 Patienten** zugrunde gelegt (Tabelle 3-3).

Schritt 2: Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des GEJ

Unter der Indikation Magenkarzinom werden verschiedene bösartige Neoplasien des Magens zusammengefasst. Darunter stellt das Adenokarzinom den häufigsten histologischen Subtyp dar. Basierend auf der Leitlinie zum Magenkarzinom der ESMO liegt der Anteil bei etwa 90 % (5). Die American Cancer Society gibt für den Anteil von Adenokarzinomen an Magenkarzinomen eine Spanne von 90 bis 95 % an (6), die bereits bei der Nutzenbewertung von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen und akzeptiert wurde (53-55). Unter Anwendung dieser Spanne ergibt sich ausgehend von den 14.548 Patienten eine geschätzte Anzahl von **13.093 bis 13.821 Patienten** mit Adenokarzinom des Magens oder des GEJ.

Schritt 3: Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ (Stadium III und IV)

Das Anwendungsgebiet von Tislelizumab umfasst Patienten, die ein lokal fortgeschrittenes, nicht resezierbares oder metastasiertes Adenokarzinom des Magens oder des GEJ aufweisen. Dies trifft auf Patienten im Stadium III der Erkrankung zu, bei denen eine Tumoresektion keine Therapieoption ist, sowie auf alle Patienten im Stadium IV. Basierend auf der Verteilung der Krankheitsstadien bei Erstdiagnose aus dem Bericht *Krebs in Deutschland für 2019/2020*, der gemeinsam vom RKI und dem Deutschen Krebs Register e. V. (DKR), ehemals Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID), herausgegeben wird, befanden sich 26 % der Frauen und 30 % der Männer zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits in Stadium III sowie 37 % der Frauen und 38 % der Männer in Stadium IV (2). Folglich befinden sich 63 % der Frauen und 68 % der Männer bei Erstdiagnose bereits in den fortgeschrittenen Stadien III oder IV. Angewendet auf die Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ ergibt sich eine Spanne von 3.097 bis 3.269 weiblichen und 5.562 bis 5.871 männlichen Patienten. Entsprechend liegt bei **8.659 bis 9.140 Patienten** ein fortgeschrittenes oder metastasiertes Adenokarzinom des Magens oder des GEJ bei Erstdiagnose vor.

Unterteilung der Patienten nach Tumorlokalisierung: Magen

Das Anwendungsgebiet von Tislelizumab umfasst Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des GEJ, die gemeinsam unter dem Diagnosecode ICD-10 C16 zusammengefasst sind. Für eine exaktere Schätzung der Zielpopulation erfolgt für die nachfolgenden Herleitungsschritte eine Unterteilung nach der Tumorlokalisierung beginnend mit der Herleitung der Patientenzahlen für das Adenokarzinom des Magens.

Schritt 4a: Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens

Im Bericht *Krebs in Deutschland für 2019/2020* des RKI und DKR wird die Verteilung des Auftretens von Magenkarzinomen (ICD-10 C16) nach Tumorlokalisation aufgeschlüsselt (2, 4). Tumoren des GEJ mit dem Diagnosecode ICD-10 C16.0 machen dabei einen Anteil von 19 % bei den Frauen und 40 % bei den Männern aus. In der Umkehrung ergeben sich Anteile von 81 % bei den Frauen und 60 % bei den Männern für Adenokarzinome des Magens. Hieraus ergibt sich eine Anzahl von **5.846 bis 6.171 Patienten** mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens, wobei die Spanne bei den Frauen 2.508 bis 2.648 Patientinnen und bei den Männern 3.337 bis 3.523 Patienten umfasst.

Schritt 5a: Patienten, die für eine palliative Erstlinientherapie infrage kommen

Die Behandlung mit Tislelizumab stellt eine Therapie im palliativen Behandlungsspektrum dar. Gemäß der nationalen Onkopedia-Leitlinie für das Magenkarzinom kommt für Patienten im Stadium IV der Erkrankung ausschließlich eine palliative Therapie in Betracht, bei Patienten im Stadium III bestehen auch kurative Therapieoptionen, sofern eine Tumoresektion möglich ist (3). Folglich kommen alle Patienten im Stadium IV für eine palliative Erstlinientherapie infrage. Das Anwendungsgebiet von Tislelizumab schließt für Patienten im Stadium III nur Patienten mit nicht resezierbarem Adenokarzinom ein, sodass Patienten in diesem Stadium nur anteilig der Zielpopulation angehören. Eine Bestimmung dieses Anteils erfolgt analog zum Vorgehen im Modul 3Q des Dokuments zum Wirkstoff Nivolumab, das die Erstlinienbehandlung des HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinoms des Magens, des GEJ oder des Ösophagus mit PD-L1-Tumorexpression (CPS \geq 5) umfasst (53-56). Darin wird mit Bezug auf Untersuchungen der 8. Bundesweiten Onkologischen Qualitätskonferenz (BOQK) aus dem Jahr 2020 zur Versorgungssituation beim Magen- und Ösophaguskarzinom (57) eine Spanne von 13,0 bis 57,5 % an Patienten ermittelt, die eine palliative Erstlinientherapie erhalten haben. Zur Berechnung der Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens, die eine palliative Erstlinientherapie erhalten, werden zunächst erneut die geschlechts- und Stadien-spezifischen Anteile (siehe Schritt 3; Stadium III: 26 % (Frauen), 30 % (Männer); Stadium IV: 37 % (Frauen), 38 % (Männer)) herangezogen und auf die Anzahl der Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des GEJ aus Schritt 2 angewendet. Für den Anteil der Patienten mit Magenkarzinom (siehe Schritt 4a; Frauen: 81 %, Männer: 60 %) und den entsprechenden Anteilen an Patienten mit palliativer Erstlinientherapie im Stadium III (13,0 bis 57,5 %) und Stadium IV (100 %) ergibt sich insgesamt eine Spanne von **3.664 bis 5.046 Patienten** mit fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens, die eine palliative Erstlinientherapie erhalten.

Schritt 6a: Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des Magens

Das vorliegende Anwendungsgebiet von Tislelizumab schließt nur Patienten mit negativem HER2-Status ein. Zur Ermittlung der Population an Patienten mit einem fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten Adenokarzinom des Magens mit HER2-negativen Tumoren wird die Trastuzumab for GAstric cancer (ToGA)-Studie herangezogen, in der eine umfangreiche Erhebung zur HER2-Überexpression bei Magenkarzinomen durchgeführt wurde (58). Der Anteil an Patienten mit HER2-positivem Tumor wird hier mit 21,4 % bei einer Lokalisation im Magen angegeben. Im Umkehrschluss wird daher ein Anteil von 78,6 % für Patienten mit HER2-negativen Tumoren angenommen. Eine Untersuchung von Dijksterhuis et al. zur Bestimmung der HER2-Expression bei metastasierten Magenkarzinomen ergab einen Anteil von 86,5 % HER2-negativer Tumoren (59). Hierbei wurden analog zum Vorgehen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in der Nutzenbewertung von Pembrolizumab nur Patienten mit Tumorlokalisierung im Magen und mit einem vorliegenden Testergebnis berücksichtigt (59, 60). Folglich wird in der Herleitung der Zielpopulation eine Spanne von 78,6 bis 86,5 % zur Berechnung der HER2-negativen Patienten herangezogen. Angewendet auf die Anzahl der Patienten aus Schritt 5a ergibt sich eine Spanne von **2.880 bis 4.365 Patienten** mit HER2-negativem, fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens.

Schritt 7a: Patienten mit PD-L1-exprimierendem Adenokarzinom des Magens (TAP-Score ≥ 5 %)

Zusätzlich ist das Anwendungsgebiet von Tislelizumab auf Patienten beschränkt, deren Tumoren eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score ≥ 5 % aufweisen. Zur Bestimmung des entsprechenden Anteils der Patienten werden die Daten aus der im Dossier vorgelegten Studie RATIONALE 305 herangezogen. Bei Patienten mit Tumorlokalisierung im Magen lag der Anteil an PD-L1-positiven Patienten (TAP-Score ≥ 5 %) bei 54,5 %. Gemäß der Studieneinschlusskriterien wiesen die Patienten einen negativen HER2-Status auf, sodass die Auswertung des PD-L1-Status gut auf den vorherigen Schritt 6a übertragbar ist (50). Basierend auf der Spanne aus Schritt 6a liegt bei **1.570 bis 2.379 Patienten** ein HER2-negatives fortgeschrittenes, nicht resezierbares oder metastasiertes Adenokarzinom des Magens mit positiver PD-L1-Tumorexpression (TAP-Score ≥ 5 %) vor, für das eine palliative Erstlinientherapie indiziert ist.

Unterteilung der Patienten nach Tumorlokalisierung: GEJ

Analog zur Herleitung der Patientenzahlen für das Adenokarzinom des Magens erfolgt die Schätzung der Patienten mit Adenokarzinom des GEJ.

Schritt 4b: Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des GEJ

Wie im Schritt 4a wird die Verteilung des Auftretens des Magenkarzinoms (ICD-10 C16) nach Tumorlokalisation basierend auf dem Bericht *Krebs in Deutschland für 2019/2020* des RKI und DKR herangezogen (2, 4). In diesem wird der Anteil an Tumoren des GEJ mit dem Diagnosecode ICD-10 C16.0 mit 19 % bei den Frauen und 40 % bei den Männern angegeben. Bezogen auf die Zahlen der Patienten im Stadium III und Stadium IV aus Schritt 3 resultiert eine Spanne von **2.813 bis 2.970 Patienten**, wobei die Spanne bei den Frauen 588 bis 621 Patientinnen und bei den Männern 2.225 bis 2.349 Patienten umfasst.

Schritt 5b: Patienten, die für eine palliative Erstlinientherapie infrage kommen

Die Patienten mit fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Adenokarzinom des GEJ werden analog zum Vorgehen bei der Tumorlokalisation im Magen berechnet (siehe Schritt 5a). Basierend auf der Nutzenbewertung von Nivolumab im Anwendungsgebiet und der 8. BOQK erhalten 7,7 % bis 59,3 % der Patienten mit Tumoren des GEJ eine palliative Erstlinientherapie (53-57). Zur weiteren Herleitung der Patientenpopulation werden zunächst erneut die geschlechts- und Stadien-spezifischen Anteile (siehe Schritt 3; Stadium III: 26 % (Frauen), 30 % (Männer); Stadium IV: 37 % (Frauen), 38 % (Männer)) herangezogen und auf die Anzahl der Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des GEJ aus Schritt 2 angewendet. Für den Anteil der Patienten mit einem GEJ-Karzinom (siehe Schritt 4b; Frauen: 19 %, Männer: 40 %) und den entsprechenden Anteilen an Patienten mit palliativer Erstlinientherapie im Stadium III (7,7 % bis 59,3 %) und Stadium IV (100 %) ergibt sich insgesamt eine Spanne von **1.683 bis 2.444 Patienten** mit fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Adenokarzinom des GEJ, die eine palliative Erstlinientherapie erhalten.

Schritt 6b: Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des GEJ

Zur Bestimmung der Anzahl der Patienten mit HER2-negativen Tumoren werden ebenfalls die ToGA-Studie (58) und die Untersuchungen von Dijksterhuis et al. (59) herangezogen (siehe Schritt 6a). Laut der ToGA-Studie lag bei 32,2 % der Patienten mit Tumoren des GEJ eine HER2-Überexpression vor, woraus sich ein Anteil von 67,8 % der Patienten mit einem HER2-negativen Karzinom ergibt (58). Die obere Spanne basiert ebenfalls auf den Daten von Dijksterhuis et al., aus denen der Anteil der HER2-negativen Patienten bezogen auf Patienten mit Tumoren des GEJ und bekanntem HER2-Status von 81,1 % hervorgeht (59). Angewendet auf die Zahlen aus Schritt 5b ergibt sich eine Spanne von **1.141 bis 1.982 Patienten** mit HER2-negativem fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Adenokarzinom des GEJ, die für eine palliative Erstlinientherapie infrage kommen.

Schritt 7b: Patienten mit PD-L1-exprimierendem Adenokarzinom des GEJ (TAP-Score ≥ 5 %)

Die RATIONALE 305 wird analog zum Schritt 7a zur Bestimmung des Anteil PD-L1-positiver Tumoren herangezogen. Bei 56,1 % der Patienten mit einer Lokalisation des Tumors im GEJ liegt eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score ≥ 5 % vor. In Bezug auf Schritt 6b resultieren **640 bis 1.112 Patienten** mit einem HER2-negativen fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten Adenokarzinom des GEJ mit positiver PD-L1-Tumorexpression (TAP-Score ≥ 5 %), für die eine palliative Erstlinientherapie indiziert ist.

Schritt 8: Summe der Patienten aus den Schritten 7a und 7b

Nach der separaten Berechnung der Patientenzahlen entsprechend der Tumorlokalisierung im Magen (Schritt 7a) oder GEJ (Schritt 7b) werden die Zahlen in diesem Schritt zusammengeführt. In der Gesamtbevölkerung gehören **2.210 bis 3.491 Patienten** der Zielpopulation an: Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) in Erstlinienbehandlung.

Schritt 9: Zielpopulation in der GKV

Abschließend wird der GKV-Anteil der Patienten in der Zielpopulation berechnet. Dieser ergibt sich aus den Zahlen der Versicherten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Deutschland (74.412.613; Stand: 01. September 2024) vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (61) und dem Bevölkerungsstand für Deutschland (84.708.010; Stand: 30. Juni 2024) vom Statistischen Bundesamt (62). Der GKV-Anteil liegt entsprechend bei 87,8 %, woraus angewendet auf die Zielpopulation in Schritt 8 eine Spanne von **1.941 bis 3.067 Patienten** resultiert.

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. Erwachsene Patienten mit Magenkarzinom oder GEJ-Karzinom (ICD-10 C16): Prognostizierte Inzidenz für 2024	100,0 %	14.548
2. Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des GEJ	90,0 % – 95,0 %	13.093 – 13.821
3. Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ (Stadium III und IV)	Frauen: 63,0 % Männer: 68,0 %	8.659 – 9.140
Unterteilung der Patienten nach Tumorlokalisation: Magen		
4a. Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens	Frauen: 81,0 % Männer: 60,0 %	5.846 – 6.171
5a. Patienten, die für eine palliative Erstlinientherapie infrage kommen	Stadium III: 13,0 % – 57,5 % Stadium IV: 100,0 %	3.664 – 5.046
6a. Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des Magens	78,6 % – 86,5 %	2.880 – 4.365
7a. Patienten mit PD-L1-exprimierendem Adenokarzinom des Magens (TAP-Score ≥ 5 %)	54,5 %	1.570 – 2.379
Unterteilung der Patienten nach Tumorlokalisation: GEJ		
4b. Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des GEJ	Frauen: 19,0 % Männer: 40,0 %	2.813 – 2.970
5b. Patienten, die für eine palliative Erstlinientherapie infrage kommen	Stadium III: 7,7 % – 59,3 % Stadium IV: 100,0 %	1.683 – 2.444
6b. Patienten mit HER2-negativem Adenokarzinom des GEJ	67,8 % – 81,1 %	1.141 – 1.982
7b. Patienten mit PD-L1-exprimierendem Adenokarzinom des GEJ (TAP-Score ≥ 5 %)	56,1 %	640 – 1.112
Patienten – Gesamt		
8. Summe der Patienten aus den Schritten 7a und 7b	-	2.210 – 3.491
9. GKV-Anteil der Zielpopulation	87,8 %	1.941 – 3.067
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (52)		

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 können.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen Patientenzahlen aus vorherigen Beschlüssen zu Nivolumab und Pembrolizumab vor (53, 55, 63). Für Nivolumab wurde eine Zielpopulation von 404 bis 2.220 Patienten bestimmt, die vom IQWiG als tendenziell unterschätzt bewertet wird (53, 55). Für Pembrolizumab wurden vom G-BA für die Berechnung der Zielpopulation die Herleitungsschritte von Nivolumab zugrunde gelegt, wobei die Angaben zum HER2-Status und PD-L1-exprimierenden Tumoren mit $\text{CPS} \geq 1$ des pharmazeutischen Unternehmers und der aktuelle Anteil an GKV-Versicherten in der Zielpopulation berücksichtigt wurden. Daraus resultiert für Pembrolizumab eine Zielpopulation von 285 bis 2.613 Patienten. Gemäß des G-BA könnte die Patientenzahl aufgrund von Unsicherheiten sowohl über- oder unterschätzt sein (63). Die Herleitungsschritte der Zielpopulation von Tislelizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgten weitestgehend analog zur Nutzenbewertung von Nivolumab. Bei der Anzahl der Patienten, die für eine palliative Erstlinientherapie infrage kommen, wurde im Gegensatz zu den vorherigen Verfahren zwischen den Patienten in Stadium III und Stadium IV differenziert. Für das Stadium III wurden die Spannen aus der Nivolumab Nutzenbewertung herangezogen, während aus Sicht von BeiGene alle Patienten in Stadium IV für eine palliative Therapie infrage kommen (siehe Schritt 5a und 5b, Tabelle 3-6). Dies führt im Vergleich zu den vorherigen Nutzenbewertungen zu einer leichten Erhöhung der Patientenzahl in der Zielpopulation. Zudem werden in der Herleitung der Zielpopulation von Tislelizumab Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren mit einem TAP-Score ≥ 5 % und der aktuelle Anteil an GKV-Versicherten in der Zielpopulation berücksichtigt. Insgesamt ist die Zielpopulation für Tislelizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet mit 1.941 bis 3.067 Patienten etwas größer als in den vorherigen Nutzenbewertungen (52).

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 Magenkarzinoms (ICD-10 C16) innerhalb der nächsten fünf Jahre verändern werden, wurde eine Vorausberechnung auf Basis der publizierten Daten des ZfKD vorgenommen. Basierend auf den für die letzten fünf Jahre (Inzidenzintervall: 2016 bis 2021; Prävalenzintervall: 2014 bis 2019) verfügbaren Daten wurde anhand der Fallzahlen die durchschnittliche Wachstumsrate mittels 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 negative Wachstumsrate von -1,34 % für Frauen und -0,53 % für Männer. Die durchschnittliche Wachstumsrate der aufsummierten Inzidenzen beider Geschlechter beträgt -0,84 %. Letztere fand für die Fortschreibung der Geschlechter insgesamt („Gesamt“) Anwendung. Für die 5-Jahres-Prävalenz wurde eine negative Wachstumsrate von -2,54 % für Frauen und -1,01 % für Männer ermittelt. Für die Prävalenz beträgt die durchschnittliche Gesamt-Wachstumsrate -1,63 % (52).

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 Magenkarzinoms (ICD-10 C16)

Jahr	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029
<i>Inzidenz, prognostizierte Fallzahlen</i>										
Frauen	–		5.611	5.536	5.462	5.389	5.317	5.246	5.176	5.106
Männer			9.186	9.137	9.089	9.041	8.993	8.945	8.897	8.850
Gesamt ^a			14.796	14.672	14.548	14.425	14.304	14.183	14.064	13.945
<i>5-Jahres-Prävalenz, prognostizierte Fallzahlen</i>										
Frauen	12.400	12.085	11.777	11.478	11.186	10.901	10.624	10.353	10.090	9.833
Männer	19.440	19.244	19.050	18.859	18.669	18.481	18.296	18.112	17.929	17.749
Gesamt ^a	31.834	31.316	30.806	30.304	29.811	29.326	28.848	28.379	27.917	27.462
<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: (52)</p>										

Die Prognose zeigt für die kommenden fünf Jahre einen Rückgang der Inzidenzen für beide Geschlechter und damit auch der Gesamtinzidenz. Folglich ist auch eine sinkende Prävalenz zu erwarten, die sich in den errechneten Zahlen widerspiegelt. Dies deckt sich mit dem Trend in anderen Industrienationen, in denen seit vielen Jahren ein Rückgang bei den Erkrankungs- und Sterberaten von Magenkarzinomen zu beobachten ist (2). Als Hauptgrund für sinkende Fallzahlen wird ein größeres Bewusstsein für die Risiken einer bakteriellen Infektion mit *Helicobacter pylori* und dessen konsequenter Eradikation angenommen (64). Auch Veränderungen in der Ernährung in westlichen Industrienationen tragen vermutlich zu einem Rückgang von Magenkarzinomen bei (65).

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 den Annahmen in Tabelle 3-6 für die Jahre 2025 bis 2029 ermittelt (Tabelle 3-8). Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) in Erstlinienbehandlung.

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>						
Frauen	727 – 1.111	717 – 1.096	707 – 1.081	698 – 1.067	689 – 1.053	679 – 1.039
Männer	1.215 – 1.956	1.208 – 1.945	1.202 – 1.935	1.195 – 1.925	1.189 – 1.915	1.183 – 1.904
Gesamt	1.941 – 3.067	1.925 – 3.041	1.909 – 3.016	1.893 – 2.992	1.878 – 2.967	1.862 – 2.943
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (52)						

Für den GKV-Anteil der Zielpopulation wurde ebenfalls ein Rückgang 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 gesetzlichen Krankenversicherung 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 lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) in Erstlinienbehandlung	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	1.941 – 3.067
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (52)			

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.

Das Ausmaß des Zusatznutzens für Tislelizumab ist in Modul 4 F dargestellt. In der Gesamtbetrachtung ergibt sich für Tislelizumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit HER2-negativem lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) in Erstlinientherapie ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen im Vergleich zur Behandlung mit einer alleinigen fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie.

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 Verteilung der Tumorlokalisation, zum Anteil palliativer Erstlinientherapien, zum HER2- und PD-L1-Expressionsstatus der Tumoren 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 MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), 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 Magenkarzinoms (ICD-10 C16) in Deutschland in Abschnitt 3.2.3 erfolgte auf Basis der publizierten Daten der 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 inkl. aller zugrundeliegenden Quellen sind in einer Excel-Datei dokumentiert (52).

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. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). 2023.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien. Magenkarzinom (Stand: März 2024). 2024.
4. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Magenkrebs (Magenkarzinom): ICD-10 C16.: 2023. [Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs_node.html, Accessed: 21.10.2024].
5. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2022;33(10):1005-20.
6. American Cancer Society. About Stomach Cancer. 2021.
7. Gelberg HB. Comparative anatomy, physiology, and mechanisms of disease production of the esophagus, stomach, and small intestine. *Toxicologic pathology*. 2014;42(1):54-66.
8. Soybel DI. Anatomy and physiology of the stomach. *The Surgical clinics of North America*. 2005;85(5):875-94, v.
9. Brandstaeter S, Fuchs SL, Aydin RC, Cyron CJ. Mechanics of the stomach: A review of an emerging field of biomechanics. *GAMM-Mitteilungen*. 2019;42(3):e201900001.
10. Röcken C. Tumoren und Tumorstufen des Magens. *Der Pathologe*. 2017;38(2):75-86.
11. Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World journal of gastroenterology*. 2013;19(34):5598-606.
12. Stewart BW, Wild CP. *World Cancer Report 2014*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2014.
13. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW. *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2020.
14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien. Ösophaguskarzinom (Stand: September 2024). 2024.
15. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Magenkarzinom, Langversion 2.0 - 2019, AWMF-Registernummer: 032-009OL. 2019.
16. Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, Offerhaus GJA, Maciejewski R, Polkowski WP. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer management and research*. 2018;10:239-48.
17. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet* (London, England). 2020;396(10251):635-48.

18. Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y, Okamoto M, Wada R, Kokubo T, et al. Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. *Gut*. 2005;54(6):764-8.
19. Brierley J., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumors. Eighth Edition. Wiley Blackwell. 2017(22).
20. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta pathologica et microbiologica Scandinavica*. 1965;64:31-49.
21. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513:202-9.
22. European Medicines Agency (EMA). Assessment report for Vyloy (INN: Zolbetuximab). Procedure No. EMEA/H/C/005868/0000. 2024.
23. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Cooke D, Corvera C, et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2022;20(2):1286-312.
24. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Gastric Cancer (Stand: August 2024). 2024.
25. 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.
26. Rosania R, Chiapponi C, Malfertheiner P, Venerito M. Nutrition in Patients with Gastric Cancer: An Update. *Gastrointestinal Tumors*. 2016;2(4):178-87.
27. Fujita T, Nagayama A, Anazawa S. Circulating alpha-2-macroglobulin levels and depression scores in patients who underwent abdominal cancer surgery. *The Journal of surgical research*. 2003;114(1):90-4.
28. National Institutes of Health. Symptom management in cancer: pain, depression and fatigue: State-of-the-Science Conference Statement. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy*. 2003;17(1):77-97.
29. European Medicines Agency (EMA). Opdivo Procedural steps taken and scientific information after authorisation. 2023.
30. European Medicines Agency (EMA). Keytruda Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. 2023.
31. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Juni 2024. 2024.
32. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Prescribing Information - OPDIVO (nivolumab) injection, for intravenous use. Stand: März 2024. 2024.
33. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). . 2021.
34. Wagner AD, Syn NLX, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai BC, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(8).
35. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report for Opdivo (INN: Nivolumab). Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0096. 2021.
36. Rha SY, Wyrwicz LS, Weber PEY, Bai Y, Ryu MH, Lee J, et al. VP1-2023: Pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: Phase III KEYNOTE-859 study. *Annals of Oncology*. 2023;34(3):319-20.

37. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021;398(10294):27-40.
38. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report for Keytruda (INN: Pembrolizumab). Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0135. 2023.
39. Disis ML. Mechanism of Action of Immunotherapy. *Seminars in Oncology*. 2014;41:S3-S13.
40. American Cancer Society. Immunotherapy. 2024.
41. Bardhan K, Anagnostou T, Boussiotis VA. The PD1:PD-L1/2 Pathway from Discovery to Clinical Implementation. *Front Immunol*. 2016;7:550.
42. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252-64.
43. 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.
44. 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.
45. 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).
46. 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.
47. 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.
48. Qiu M-Z, Oh D-Y, Kato K, Arkenau T, Taberero J, Correa MC, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial. *BMJ*. 2024;385:e078876.
49. BeiGene Germany GmbH. Nachberechnungsdokument zur Studie RATIONALE 305. 2024.
50. BeiGene Ltd. Clinical Study Report - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Clinical Study Comparing the Efficacy and Safety of Tislelizumab (BGB-A317) plus Platinum and Fluoropyrimidine Versus Placebo plus Platinum and Fluoropyrimidine as First Line Treatment in Patients with Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma - Finale Analyse (Datenschnitt: 28.02.2023; Datum des Berichts: 31.07.2023). 2023.
51. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage ICD-10 C16.: 2024. [Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html, Accessed: 21.10.2024].
52. BeiGene Germany GmbH. Herleitung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Tislelizumab – GC 1L. 2024.

53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1340. Nivolumab (Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus) – 2. Addendum zum Auftrag A21-146. 2022.
54. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1303. Nivolumab (Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022.
55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus, CPS \geq 5, HER2-negativ, Erstlinie, Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie) vom 19. Mai 2022. 2022.
56. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Modul 3 Q - Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus mit PD-L1-Tumorexpression (CPS \geq 5). 2021.
57. Hummel R. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020. Versorgungssituation beim Magen- und Ösophaguskarzinom.: Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.; 2020.
58. Van Cutsem E, Bang Y-J, Feng-yi F, Xu JM, Lee K-W, Jiao S-C, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association. 2015;18(3):476-84.
59. Dijksterhuis WPM, Verhoeven RHA, Meijer SL, Slingerland M, Haj Mohammad N, de Vos-Geelen J, et al. Increased assessment of HER2 in metastatic gastroesophageal cancer patients: a nationwide population-based cohort study. Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association. 2020;23(4):579-90.
60. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1755. Pembrolizumab (Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, HER2-negativ) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2024.
61. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswert September 2024. Stand: 02. Oktober 2024. 2024.
62. 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].

63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pembrolizumab (Änderung Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression ≥ 10 (CPS), Erstlinie, Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie) Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression ≥ 1 , HER2-, Erstlinie, Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie vom 20. Juni 2024. 2024.
64. Arnold M, Ferlay J, van Berge Henegouwen MI, Soerjomataram I. Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018. *Gut*. 2020;69(9):1564-71.
65. van Velzen MJM, Braemer M, Nieuwenhuijzen GAP, van Sandick JW, Siersema PD, Ruurda JP, et al. Incidence, Stage, Treatment, and Survival of Noncardia Gastric Cancer. *JAMA Network Open*. 2023;6(8):e2330018-e.

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)
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Tislelizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie (Oxaliplatin + Capecitabin)</i>					
Tislelizumab (Tevimbra®)	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) in Erstlinienbehandlung (Zielpopulation)	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Oxaliplatin		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Capecitabin		2 x an Tag 1 – 14 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	14	243,6
<i>Tislelizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie (Cisplatin + 5-FU)</i>					
Tislelizumab (Tevimbra®)	Zielpopulation	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
5-FU		1 x an Tag 1 – 5 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	5	87,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Cisplatin + Capecitabin</i>					
Cisplatin	Zielpopulation	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Capecitabin		2 x an Tag 1 – 14 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	14	243,6

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

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)
<i>Oxaliplatin + Capecitabin</i>					
Oxaliplatin	Zielpopulation	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Capecitabin		2 x an Tag 1 – 14 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	14	243,6
<i>Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)</i>					
Cisplatin	Zielpopulation	1 x pro 28-Tage-Zyklus für 6 Zyklen	6,0	1	6,0
S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)		2 x an Tag 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
<i>Cisplatin + 5-FU</i>					
Cisplatin	Zielpopulation ^a	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
5-FU		1 x an Tag 1 – 5 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	5	87,0
<i>Cisplatin + 5-FU + Folinsäure</i>					
Cisplatin	Zielpopulation ^a	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
5-FU		1 x an Tag 1 – 5 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	5	87,0
Folinsäure		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
<i>Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin</i>					
Epirubicin	Zielpopulation	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Capecitabin		2 x an Tag 1 – 21 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	21	365,0

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

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)
<i>Epirubicin + Cisplatin + 5-FU</i>					
Epirubicin	Zielpopulation	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
5-FU		1 x an Tag 1 – 21 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	21	365,0
<i>Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin</i>					
Epirubicin	Zielpopulation	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Oxaliplatin		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Capecitabin		2 x an Tag 1 – 21 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	21	365,0
<i>Docetaxel + Cisplatin + 5-FU</i>					
Docetaxel	Zielpopulation	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
5-FU		1 x an Tag 1 – 5 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	5	87,0
<i>5-FU + Oxaliplatin + Epirubicin</i>					
5-FU	Zielpopulation ^a	1 x an Tag 1 – 21 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	21	365,0
Oxaliplatin		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Epirubicin		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4

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

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)
<i>Nivolumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie (Oxaliplatin + Capecitabin)</i>					
Nivolumab	Zielpopulation ^b	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Oxaliplatin		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Capecitabin		2 x an Tag 1 – 14 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	14	243,6
<i>Nivolumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie (FOLFOX 4: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin)</i>					
Nivolumab	Zielpopulation ^b	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
5-FU		1 x an Tag 1 – 2 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	2	52,2
Folinsäure		1 x an Tag 1 – 2 eines 14-Tage-Zyklus	26,1	2	52,2
Oxaliplatin		1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
<i>Nivolumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie (mod. FOLFOX 6: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin)</i>					
Nivolumab	Zielpopulation ^b	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
5-FU		1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Folinsäure		1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
Oxaliplatin		1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
a: Nur für Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus b: Nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS \geq 5) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (1-17)					

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><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>					

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

Tabelle 3-10 zeigt den Behandlungsmodus für Tislelizumab und die vom G-BA festgelegten zVT-Optionen für die Zielpopulation:

- Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) in Erstlinienbehandlung.

Die zVT wurde durch den G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs am 11.04.2024 (Abschnitt 3.1.2) bestimmt (18).

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 (19).

Tislelizumab

Tislelizumab wird gemäß Fachinformation im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie verabreicht. Die Dosierung für Tislelizumab beträgt 200 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus. Die Behandlung wird bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität fortgeführt. Dadurch ergeben sich 17,4 Gaben Tislelizumab pro Jahr (1). In der Zulassungsstudie RATIONALE 305 wurde Tislelizumab in Kombination mit Oxaliplatin + Capecitabin oder Cisplatin + 5-FU angewendet (1, 20).

Oxaliplatin + Capecitabin

Oxaliplatin wird an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus mit einer Dosierung von 130 mg/m² Körperoberfläche (KOF) verabreicht. Die Dosierung für Capecitabin beträgt 1000 mg/m² KOF zweimal täglich an Tag 1 bis 14 eines 21-Tage-Zyklus (1). Daraus ergeben sich für Oxaliplatin 17,4 und für Capecitabin 243,6 Behandlungstage im Jahr.

Cisplatin + 5-FU

Cisplatin wird an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus mit einer Dosierung von 80 mg/m² KOF verabreicht. Die Dosierung für 5-FU beträgt 800 mg/m² KOF an Tag 1 bis 5 eines 21-Tage-Zyklus (1). Daraus ergeben sich für Cisplatin 17,4 und für 5-FU 87 Behandlungstage im Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Fluoropyrimidin- und platinbasierte Chemotherapie

Cisplatin + Capecitabin und Oxaliplatin + Capecitabin

Capecitabin ist gemäß Fachinformation in Kombination mit einem platinhaltigen Anwendungsschema für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms zugelassen. Die Dosierung für Capecitabin beträgt in Kombination mit Cisplatin oder Oxaliplatin 1000 mg/m² KOF zweimal täglich an Tag 1 bis 14 eines 21-Tage-Zyklus (3). Daraus ergeben sich 243,6 Behandlungstage im Jahr. Cisplatin wird an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus mit einer Dosierung von 80 mg/m² KOF verabreicht (3). Auch Oxaliplatin wird an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus verabreicht, jedoch mit einer Dosierung von 130 mg/m² KOF (3, 16). Daraus ergeben sich 17,4 Behandlungstage im Jahr.

Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)

S-1 ist gemäß Fachinformation in Kombination mit Cisplatin für die Behandlung Erwachsener mit fortgeschrittenem Magenkarzinom indiziert. Die Dosierung für S-1 beträgt 25 mg/m² KOF zweimal täglich an Tag 1 bis 21 eines 28-Tage-Zyklus. Cisplatin wird an Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus mit einer Dosierung von 75 mg/m² KOF verabreicht. Die Behandlung mit Cisplatin sollte nach sechs Zyklen ohne Absetzen von S-1 beendet werden (7, 8). Daraus ergeben sich für S-1 273,0 Behandlungstage und für Cisplatin sechs Behandlungstage im Jahr.

Cisplatin + 5-FU und Cisplatin + 5-FU + Folinsäure

Cisplatin ist nicht zur Behandlung des Magenkarzinoms zugelassen, allerdings werden Kombinationstherapien mit Cisplatin in den deutschen Leitlinien zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Magenkarzinoms empfohlen (21, 22). Im Gegensatz dazu ist 5-FU für die Behandlung des fortgeschrittenen Magenkarzinoms als Monochemotherapie oder im Rahmen einer Polychemotherapie zugelassen (6). Beide zVT-Optionen sind auf Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus beschränkt, zu denen auch Patienten mit Adenokarzinom des GEJ gezählt werden (18). In den Fachinformationen finden sich keine Angaben zur Dosierung der Kombinationstherapie.

Die Angaben der Behandlungsmodi basieren entsprechend auf der gängigen Anwendung in der klinischen Praxis. Cisplatin wird in Kombination mit 5-FU und ebenfalls bei zusätzlicher Gabe von Folinsäure an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus mit einer Dosierung von 80 mg/m² KOF verabreicht. Die Dosierung für 5-FU beträgt 800 mg/m² KOF an Tag 1 bis 5 eines 21-Tage-Zyklus und Folinsäure wird mit einer Dosierung von 400 mg/m² KOF an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus eingesetzt (6, 13, 14). Daraus ergeben sich für Cisplatin bzw. Folinsäure jeweils 17,4 und für 5-FU 87 Behandlungstage im Jahr.

Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin und Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin

Epirubicin ist gemäß Fachinformation für die Behandlung des fortgeschrittenen Magenkarzinoms zugelassen (10). Capecitabin ist gemäß Fachinformation in Kombination mit einem platinhaltigen Anwendungsschema für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms zugelassen (3). In den Fachinformationen finden sich keine Angaben zur Dosierung der Kombinationstherapie.

Die Angaben der Behandlungsmodi basieren entsprechend auf der gängigen Anwendung in der klinischen Praxis. Epirubicin wird an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus mit einer Dosierung von 50 mg/m^2 KOF verabreicht. Die Dosierung für Cisplatin bzw. Oxaliplatin beträgt 60 mg/m^2 KOF bzw. 130 mg/m^2 KOF, jeweils verabreicht an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus. Capecitabin wird in einer Dosierung von 625 mg/m^2 KOF zweimal täglich an Tag 1 bis 21 eines 21-Tage-Zyklus eingesetzt (13, 17). Daraus ergeben sich für Epirubicin, Cisplatin bzw. Oxaliplatin jeweils 17,4 und für Capecitabin 365 Behandlungstage im Jahr.

Epirubicin + Cisplatin + 5-FU

Epirubicin und 5-FU sind gemäß der jeweiligen Fachinformation für die Behandlung des fortgeschrittenen Magenkarzinoms zugelassen (6, 10). Im Gegensatz dazu ist Cisplatin im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. In den Fachinformationen finden sich keine Angaben zur Dosierung der Kombinationstherapie.

Die Angaben der Behandlungsmodi basieren entsprechend auf der gängigen Anwendung in der klinischen Praxis. Epirubicin bzw. Cisplatin wird jeweils an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus mit einer Dosierung von 50 mg/m^2 KOF bzw. 60 mg/m^2 KOF verabreicht. Die Dosierung für 5-FU beträgt 200 mg/m^2 KOF an Tag 1 bis 21 eines 21-Tage-Zyklus (13, 15). Daraus ergeben sich für Epirubicin bzw. Cisplatin jeweils 17,4 und für 5-FU 365 Behandlungstage im Jahr.

Docetaxel + Cisplatin + 5-FU

Docetaxel ist gemäß Fachinformation in Kombination mit Cisplatin und 5-FU zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens, einschließlich Adenokarzinome des GEJ, die keine vorherige Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben, zugelassen (11).

Die gemäß Fachinformation empfohlene Dosierung von Docetaxel beträgt 75 mg/m^2 KOF, gefolgt von Cisplatin mit einer Dosierung von 75 mg/m^2 KOF, jeweils an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus. 5-FU wird an Tag 1 bis 5 eines 21-Tage-Zyklus mit einer Dosierung von 750 mg/m^2 KOF verabreicht (11). Daraus ergeben sich für Docetaxel bzw. Cisplatin jeweils 17,4 und für 5-FU 87 Behandlungstage im Jahr.

5-FU + Oxaliplatin + Epirubicin

Epirubicin und 5-FU sind gemäß der jeweiligen Fachinformation für die Behandlung des fortgeschrittenen Magenkarzinoms zugelassen (10, 23). Im Gegensatz dazu ist Oxaliplatin im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Daher ist die zVT-Option auf Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus beschränkt, zu denen auch Patienten mit Adenokarzinom des GEJ gezählt werden (18). In den Fachinformationen finden sich keine Angaben zur Dosierung der Kombinationstherapie.

Die Angaben der Behandlungsmodi basieren entsprechend auf der gängigen Anwendung in der klinischen Praxis. Epirubicin bzw. Oxaliplatin wird jeweils an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus mit einer Dosierung von 50 mg/m² KOF bzw. 130 mg/m² KOF verabreicht. Die Dosierung für 5-FU beträgt 200 mg/m² KOF an Tag 1 bis 21 eines 21-Tage-Zyklus (13, 17). Daraus ergeben sich für Epirubicin bzw. Oxaliplatin jeweils 17,4 und für 5-FU 365 Behandlungstage im Jahr.

PD-L1-Inhibitor

Nivolumab

Nivolumab ist gemäß Fachinformation in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens oder des GEJ bei Erwachsenen indiziert, deren Tumoren PD-L1 (CPS \geq 5) exprimieren. Die Dosierung für Nivolumab beträgt 360 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus oder 240 mg an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus (12).

In der klinischen Praxis wird Nivolumab in Kombination mit Oxaliplatin + Capecitabin in der Dosierung 360 mg/m² KOF an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus angewendet (12). Daraus ergeben sich für Nivolumab 17,4 Behandlungstage im Jahr.

In Kombination mit einer Chemotherapie bestehend aus Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FOLFOX) 4 oder modifiziertem FOLFOX 6 wird Nivolumab in der Dosierung 240 mg/m² an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus angewendet (12). Daraus ergeben sich für Nivolumab 26,1 Behandlungstage im Jahr.

Oxaliplatin + Capecitabin

Oxaliplatin wird an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus mit einer Dosierung von 130 mg/m² KOF verabreicht. Die Dosierung für Capecitabin beträgt 1000 mg/m² KOF zweimal täglich an Tag 1 bis 14 eines 21-Tage-Zyklus (1). Daraus ergeben sich für Oxaliplatin 17,4 und für Capecitabin 243,6 Behandlungstage im Jahr.

FOLFOX 4 (5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin)

5-FU wird an Tag 1 bis 2 eines 14-Tage-Zyklus jeweils mit einer Dosierung von 400 mg/m² KOF als Bolus und mit einer Dosierung von 600 mg/m² KOF als kontinuierliche Infusion verabreicht. Die Dosierung für Folinsäure beträgt 200 mg/m² KOF an Tag 1 bis 2 eines 14-Tage-Zyklus und für Oxaliplatin 85 mg/m² KOF an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus (12, 13, 16). Daraus ergeben sich für 5-FU bzw. Folinsäure jeweils 52,2 Behandlungstage und für Oxaliplatin 26,1 Behandlungstage im Jahr.

Modifiziertes FOLFOX 6 (5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin)

5-FU wird an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus mit einer Dosierung von 400 mg/m² KOF als Bolus und mit einer Dosierung von 2400 mg/m² KOF als kontinuierliche Infusion verabreicht. Die Dosierung für Folinsäure beträgt 400 mg/m² KOF an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus und für Oxaliplatin 85 mg/m² KOF an Tag 1 eines 14-Tage-Zyklus (12, 13, 16). Daraus ergeben sich für 5-FU, Folinsäure bzw. Oxaliplatin jeweils 26,1 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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Tislelizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie (Oxaliplatin + Capecitabin)</i>				
Tislelizumab (Tevimbra®)	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) in Erstlinienbehandlung (Zielpopulation)	17,4	200 mg 2 Dfl. à 100 mg	3.480 mg 17,4 x 2 Dfl. à 100 mg
Oxaliplatin		17,4	130 mg/m ² KOF = 248,3 mg 1 Dfl. à 200 mg + 1 Dfl. à 50 mg	4.350 mg 17,4 x 1 Dfl. à 200 mg + 17,4 x 1 Dfl. à 50 mg
Capecitabin		243,6	1.000 mg/m ² KOF = 1800,0 mg 3 Ftbl. à 500 mg + 2 Ftbl. à 150 mg	876.960 mg 243,6 x 2 x 3 Ftbl. à 500 mg + 243,6 x 2 x 2 Ftbl. à 150 mg
<i>Tislelizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie (Cisplatin + 5-FU)</i>				
Tislelizumab (Tevimbra®)	Zielpopulation	17,4	200 mg 2 Dfl. à 100 mg	3.480 mg 17,4 x 2 Dfl. à 100 mg
Cisplatin		17,4	80 mg/m ² KOF = 152,8 mg 1 Dfl. à 100 mg + 1 Dfl. à 50 mg + 1 Dfl. à 10 mg	2.784 mg 17,4 x 1 Dfl. à 100 mg + 17,4 x 1 Dfl. à 50 mg + 17,4 x 1 Dfl. à 10 mg
5-FU		87,0	800 mg/m ² KOF = 1.528,0 mg 1 Dfl. à 2.500 mg	217.500 mg 87,0 x 1 Dfl. à 2.500 mg

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

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)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Cisplatin + Capecitabin</i>				
Cisplatin	Zielpopulation	17,4	80 mg/m ² KOF = 152,8 mg 1 Dfl. à 100 mg + 1 Dfl. à 50 mg + 1 Dfl. à 10 mg	2.784 mg 17,4 x 1 Dfl. à 100 mg + 17,4 x 1 Dfl. à 50 mg + 17,4 x 1 Dfl. à 10 mg
Capecitabin		243,6	1.000 mg/m ² KOF = 1800,0 mg 3 Ftbl. à 500 mg + 2 Ftbl. à 150 mg	876.960 mg 243,6 x 2 x 3 Ftbl. à 500 mg + 243,6 x 2 x 2 Ftbl. à 150 mg
<i>Oxaliplatin + Capecitabin</i>				
Oxaliplatin	Zielpopulation	17,4	130 mg/m ² KOF = 248,3 mg 1 Dfl. à 200 mg + 1 Dfl. à 50 mg	4.350 mg 17,4 x 1 Dfl. à 200 mg + 17,4 x 1 Dfl. à 50 mg
Capecitabin		243,6	1.000 mg/m ² KOF = 1800,0 mg 3 Ftbl. à 500 mg + 2 Ftbl. à 150 mg	876.960 mg 243,6 x 2 x 3 Ftbl. à 500 mg + 243,6 x 2 x 2 Ftbl. à 150 mg
<i>Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)</i>				
Cisplatin	Zielpopulation	6,0	75 mg/m ² KOF = 143,3 mg 1 Dfl. à 100 mg + 1 Dfl. à 50 mg	900 mg 6,0 x 1 Dfl. à 100 mg + 6,0 x 1 Dfl. à 50 mg
S-1 (Tegafur/ Gimeracil/ Oteracil)		273,0	25 mg/m ² KOF = 47,8 mg 2 Hkp. à 20 mg + 1 Hkp. à 15 mg	30.030 mg 273,0 x 2 Hkp. à 20 mg + 273,0 x 1 Hkp. à 15 mg

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

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)
<i>Cisplatin + 5-FU</i>				
Cisplatin	Zielpopulation ^a	17,4	80 mg/m ² KOF = 152,8 mg 1 Dfl. à 100 mg + 1 Dfl. à 50 mg + 1 Dfl. à 10 mg	2.784 mg 17,4 x 1 Dfl. à 100 mg + 17,4 x 1 Dfl. à 50 mg + 17,4 x 1 Dfl. à 10 mg
5-FU		87,0	800 mg/m ² KOF = 1.528,0 mg 1 Dfl. à 2.500 mg	217.500 mg 87,0 x 1 Dfl. à 2.500 mg
<i>Cisplatin + 5-FU + Folinsäure</i>				
Cisplatin	Zielpopulation ^a	17,4	80 mg/m ² KOF = 152,8 mg 1 Dfl. à 100 mg + 1 Dfl. à 50 mg + 1 Dfl. à 10 mg	2.784 mg 17,4 x 1 Dfl. à 100 mg + 17,4 x 1 Dfl. à 50 mg + 17,4 x 1 Dfl. à 10 mg
5-FU		87,0	800 mg/m ² KOF = 1.528,0 mg 1 Dfl. à 2.500 mg	217.500 mg 87,0 x 1 Dfl. à 2.500 mg
Folinsäure		17,4	400 mg/m ² KOF = 764,0 mg 1 Dfl. à 800 mg	13.920 mg 17,4 x 1 Dfl. à 800 mg
<i>Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin</i>				
Epirubicin	Zielpopulation	17,4	50 mg/m ² KOF = 95,5 mg 1 Dfl. à 100 mg	1.740 mg 17,4 x 1 Dfl. à 100 mg
Cisplatin		17,4	60 mg/m ² KOF = 114,6 mg 1 Dfl. à 100 mg + 2 Dfl. à 10 mg	2.088 mg 17,4 x 1 Dfl. à 100 mg + 17,4 x 2 Dfl. à 10 mg
Capecitabin		365,0	625 mg/m ² KOF = 1.150,0 mg 2 Ftbl. à 500 mg + 1 Ftbl. à 150 mg	839.500 mg 365,0 x 2 x 2 Ftbl. à 500 mg + 365,0 x 2 x 1 Ftbl. à 150 mg

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

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)
<i>Epirubicin + Cisplatin + 5-FU</i>				
Epirubicin	Zielpopulation	17,4	50 mg/m ² KOF = 95,5 mg 1 Dfl. à 100 mg	1.740 mg 17,4 x 1 Dfl. à 100 mg
Cisplatin		17,4	60 mg/m ² KOF = 114,6 mg 1 Dfl. à 100 mg + 2 Dfl. à 10 mg	2.088 mg 17,4 x 1 Dfl. à 100 mg + 17,4 x 2 Dfl. à 10 mg
5-FU		365,0	200 mg/m ² KOF = 382,0 mg 1 Dfl. à 500 mg	182.500 mg 365 x 1 Dfl. à 500 mg
<i>Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin</i>				
Epirubicin	Zielpopulation	17,4	50 mg/m ² KOF = 95,5 mg 1 Dfl. à 100 mg	1.740 mg 17,4 x 1 Dfl. à 100 mg
Oxaliplatin		17,4	130 mg/m ² KOF = 248,3 mg 1 Dfl. à 200 mg + 1 Dfl. à 50 mg	4.350 mg 17,4 x 1 Dfl. à 200 mg + 17,4 x 1 Dfl. à 50 mg
Capecitabin		365,0	625 mg/m ² KOF = 1.150,0 mg 2 Ftbl. à 500 mg + 1 Ftbl. à 150 mg	839.500 mg 365,0 x 2 x 2 Ftbl. à 500 mg + 365,0 x 2 x 1 Ftbl. à 150 mg
<i>Docetaxel + Cisplatin + 5-FU</i>				
Docetaxel	Zielpopulation	17,4	75 mg/m ² KOF = 143,3 mg 1 Dfl. à 160 mg	2.784 mg 17,4 x 1 Dfl. à 160 mg
Cisplatin		17,4	75 mg/m ² KOF = 143,3 mg 1 Dfl. à 100 mg + 1 Dfl. à 50 mg	2.610 mg 17,4 x 1 Dfl. à 100 mg + 17,4 x 1 Dfl. à 50 mg
5-FU		87,0	750 mg/m ² KOF = 1.432,5 mg 1 Dfl. à 2.500 mg	217.500 mg 87,0 x 1 Dfl. à 2.500 mg

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

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)
<i>5-FU + Oxaliplatin + Epirubicin</i>				
5-FU	Zielpopulation ^a	365,0	200 mg/m ² KOF = 382,0 mg 1 Dfl. à 500 mg	182.500 mg 365 x 1 Dfl. à 500 mg
Oxaliplatin		17,4	130 mg/m ² KOF = 248,3 mg 1 Dfl. à 200 mg + 1 Dfl. à 50 mg	4.350 mg 17,4 x 1 Dfl. à 200 mg + 17,4 x 1 Dfl. à 50 mg
Epirubicin		17,4	50 mg/m ² KOF = 95,5 mg 1 Dfl. à 100 mg	1.740 mg 17,4 x 1 Dfl. à 100 mg
<i>Nivolumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie (Oxaliplatin + Capecitabin)</i>				
Nivolumab	Zielpopulation ^b	17,4	360 mg 3 Dfl. à 120 mg	6.264 mg 17,4 x 3 Dfl. à 120 mg
Oxaliplatin		17,4	130 mg/m ² KOF = 248,3 mg 1 Dfl. à 200 mg + 1 Dfl. à 50 mg	4.350 mg 17,4 x 1 Dfl. à 200 mg + 17,4 x 1 Dfl. à 50 mg
Capecitabin		243,6	1.000 mg/m ² KOF = 1.800,0 mg 3 Ftbl. à 500 mg + 2 Ftbl. à 150 mg	876.960 mg 243,6 x 2 x 3 Ftbl. à 500 mg + 243,6 x 2 x 2 Ftbl. à 150 mg

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

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)
<i>Nivolumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie (FOLFOX 4: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin)</i>					
Nivolumab		Zielpopulation ^b	26,1	240 mg 2 Dfl. à 120 mg	6.264 mg 26,1 x 2 Dfl. à 120 mg
5-FU	Bolus		52,2	400 mg/m ² KOF = 764,0 mg 1 Dfl. à 1000 mg	52.200 mg 52,2 x 1 Dfl. à 1000 mg
	Infusion		52,2	600 mg/m ² KOF = 1.146,0 mg 1 Dfl. à 2.500 mg	130.500 mg 52,2 x 1 Dfl. à 2.500 mg
Folinsäure			52,2	200 mg/m ² KOF = 382,0 mg 1 Dfl. à 400 mg	20.880 mg 52,2 x 1 Dfl. à 400 mg
Oxaliplatin			26,1	85 mg/m ² KOF = 162,4 mg 1 Dfl. à 200 mg	5.220 mg 26,1 x 1 Dfl. à 200 mg
<i>Nivolumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie (mod. FOLFOX 6: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin)</i>					
Nivolumab		Zielpopulation ^b	26,1	240 mg 2 Dfl. à 120 mg	6.264 mg 26,1 x 2 Dfl. à 120 mg
5-FU	Bolus		26,1	400 mg/m ² KOF = 764,0 mg 1 Dfl. à 1000 mg	26.100 mg 26,1 x 1 Dfl. à 1000 mg
	Infusion		26,1	2.400 mg/m ² KOF = 4.584,0 mg 1 Dfl. à 5.000 mg	130.500 mg 26,1 x 1 Dfl. à 5.000 mg
Folinsäure			26,1	400 mg/m ² KOF = 764,0 mg 1 Dfl. à 800 mg	20.880 mg 26,1 x 1 Dfl. à 800 mg
Oxaliplatin			26,1	85 mg/m ² KOF = 162,4 mg 1 Dfl. à 200 mg	5.220 mg 26,1 x 1 Dfl. à 200 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)
a: Nur für Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus b: Nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 5) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (1-17, 24, 25)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. 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 wurden den Fachinformationen von Tislelizumab, Nivolumab, Capecitabin, S-1, 5-FU, Epirubicin und Docetaxel entnommen (1, 3, 6-8, 10-12). Für die weiteren Arzneimittel und Kombinationstherapien, zu denen keine Angabe der Dosierung in der jeweiligen Fachinformation für das vorliegende Anwendungsgebiet vorliegt, wurden die gängigen Dosierungen aus der klinischen Praxis herangezogen (siehe Abschnitt 3.3.1).

Die Berechnungen zum Verbrauch sind im Detail der zugrundeliegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten zu entnehmen und erfolgten mit gerundeten Zahlen (19).

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 (24).

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

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 m² (25). Für die Berechnungen wurde die auf die zweite Nachkommastelle gerundete KOF verwendet.

Mögliche Darreichungsformen wurden der Lauer-Taxe entnommen (26). Für den Verbrauch pro Gabe wurde die 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. Bei oralen Darreichungsformen wurden die Kosten für die Zahl der tatsächlich benötigten Filmtabletten oder Hartkapseln basierend auf dem Preis der wirtschaftlichsten Packung berechnet (19).

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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Tislelizumab (Tevimbra®)	TEVIMBRA® (Beigene Ireland Limited) 2.288,43 € ^a PZN: 19158287; 10 mg/ml (100 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	2.159,03 € (127,40 € ^b ; 2,00 € ^c)
Oxaliplatin	medoxa® (medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH) 396,85 € ^a PZN: 07020833; 5 mg/ml (200 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	376,55 € (18,30 € ^b ; 2,00 € ^c)
	medoxa® (medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH) 107,06 € ^a PZN: 07019327; 5 mg/ml (50 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	100,52 € (4,54 € ^b ; 2,00 € ^c)

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
Cisplatin	Cisplatin Accord (Accord Healthcare B.V.) PZN: 00370955; 1 mg/ml (100 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	76,59 € ^a 71,49 € (3,10 € ^b ; 2,00 € ^c)
	Cisplatin Accord (Accord Healthcare B.V.) PZN: 00368668; 1 mg/ml (10 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	17,53 € ^a 15,23 € (0,30 € ^b ; 2,00 € ^c)
	Cisplatin NeoCorp® (Hexal AG) PZN: 03736227; 1 mg/ml (50 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	47,73 € ^a 41,12 € (4,61 € ^b ; 2,00 € ^c)
Capecitabin	Capecitabin HEXAL® (Hexal AG) PZN: 08867069; 500 mg Filmtabletten 1 Packung à 120 Filmtabletten	151,84 € ^a 138,72 € (11,12 € ^b ; 2,00 € ^c)
	Capecitabin HEXAL® (Hexal AG) PZN: 08865840; 150 mg Filmtabletten 1 Packung à 120 Filmtabletten	54,15 € ^a 48,76 € (3,39 € ^b ; 2,00 € ^c)
5-FU	Benda-5 FU (BENDALIS GmbH) PZN: 15895741; 50 mg/ml (2.500 mg) 1 Dfl. Infusionslösung	31,55 € ^a 20,63 € (0,97 € ^b ; 2,00 € ^c)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nivolumab	OPDIVO® (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG) PZN: 17197047; 10 mg/ml (120 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	1.546,96 € ^a 1.459,91 € (85,05 € ^b ; 2,00 € ^c)
Oxaliplatin	medoxa® (medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH) PZN: 07020833; 5 mg/ml (200 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	396,85 € ^a 376,55 € (18,30 € ^b ; 2,00 € ^c)
	medoxa® (medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH) PZN: 07019327; 5 mg/ml (50 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	107,06 € ^a 100,52 € (4,54 € ^b ; 2,00 € ^c)

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
Cisplatin	Cisplatin Accord (Accord Healthcare B.V.) PZN: 00370955; 1 mg/ml (100 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	76,59 € ^a 71,49 € (3,10 € ^b ; 2,00 € ^c)
	Cisplatin Accord (Accord Healthcare B.V.) PZN: 00368668; 1 mg/ml (10 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	17,53 € ^a 15,23 € (0,30 € ^b ; 2,00 € ^c)
	Cisplatin NeoCorp® (Hexal AG) PZN: 03736227; 1 mg/ml (50 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	47,73 € ^a 41,12 € (4,61 € ^b ; 2,00 € ^c)
Capecitabin	Capecitabin HEXAL® (Hexal AG) PZN: 08867069; 500 mg Filmtabletten 1 Packung à 120 Filmtabletten	151,84 € ^a 138,72 € (11,12 € ^b ; 2,00 € ^c)
	Capecitabin HEXAL® (Hexal AG) PZN: 08865840; 150 mg Filmtabletten 1 Packung à 120 Filmtabletten	54,15 € ^a 48,76 € (3,39 € ^b ; 2,00 € ^c)
5-FU	Benda-5 FU (BENDALIS GmbH) PZN: 07020342; 50 mg/ml (1.000 mg) 1 Dfl. Infusionslösung	16,67 € ^a 14,25 € (0,42 € ^b ; 2,00 € ^c)
	Benda-5 FU (BENDALIS GmbH) PZN: 15895741; 50 mg/ml (2.500 mg) 1 Dfl. Infusionslösung	23,60 € ^a 20,63 € (0,97 € ^b ; 2,00 € ^c)
	Benda-5 FU (BENDALIS GmbH) PZN: 07020394; 50 mg/ml (5.000 mg) 1 Dfl. Infusionslösung	34,02 € ^a 30,22 € (1,80 € ^b ; 2,00 € ^c)
S-1	Teysono (Nordic Group B. V.) PZN: 9391628; 20 mg/5,8 mg/15,8 mg 1 Packung à 84 Hartkapseln	455,09 € ^a 428,52 € (24,57 € ^b ; 2,00 € ^c)
	Teysono (Nordic Group B. V.) PZN: 9736903; 15 mg/4,35 mg/11,8 mg 1 Packung à 84 Hartkapseln	344,15 € ^a 323,72 € (18,43 € ^b ; 2,00 € ^c)

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
Docetaxel	Docetaxel Zentiva (Zentiva Pharma GmbH) PZN: 16809347; 20 mg/ml (160 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	515,78 € ^a 489,84 € (23,94 € ^b ; 2,00 € ^c)
Folinsäure	Ribofolin® (Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.) PZN: 4989864; 10 mg/ml (800 mg) 5 Dfl. à 80 ml Injektionslösung	1.499,07 € ^a 1.379,40 € (117,67 € ^b ; 2,00 € ^c)
	Ribofolin® (Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.) PZN: 4989864; 10 mg/ml (400 mg) 5 Dfl. à 40 ml Injektionslösung	793,29 € ^a 729,44 € (61,85 € ^b ; 2,00 € ^c)
Epirubicin	Epirubicin Hikma (Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.) PZN: 17867950; 2 mg/ml (100 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	300,84 € ^a 285,10 € (13,74 € ^b ; 2,00 € ^c)
<p>a: Apothekenabgabepreis gemäß Lauer Taxe (Stand: 15.10.2024) b: Herstellerrabatte nach § 130a SGB V c: Apothekenabschlag von 2,00 € gemäß § 130 Abs. 1a SGB V Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (19, 26-29)</p>		

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

In 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 (26). Arzneimittel, die außer Vertrieb 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 (27) bzw. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013 (30)
- Herstellerrabatte nach § 130a SGB V (28)

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 und S-1 sind 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, Epirubicin, Cisplatin und Oxaliplatin 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.

Bei Folinsäure, 5-FU und Capecitabin handelt es sich um festbetragsgebundene Arzneimittel. Für festbetragsgebundene Arzneimittel wird nach § 130a Abs. 3b SGB V ein Rabatt von 10 % auf den Herstellerabgabepreis berücksichtigt. Hierbei wird ein abgelöster oder reduzierter Generikaabschlag aufgrund der Absenkung des Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer seit dem 01.01.2007 nicht erneut berücksichtigt. Es werden ausschließlich die tatsächlichen Herstellerabschläge gemäß der Lauer Taxe herangezogen.

Die Berechnungen der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte sind im Detail der zugrundliegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten zu entnehmen (19). 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tislelizumab (Tevimbra®)	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) in Erstlinienbehandlung (Zielpopulation)	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Oxaliplatin	Zielpopulation	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Cisplatin	Zielpopulation	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
		Forcierte Diurese: 37,5 g Mannitol als 10 %-Lösung (375 ml einer 10 %-Mannitol-Lösung)	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
		Hydratation: 3 bis 4,4 l einer physiologischen 0,9 %-Natriumchloridlösung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
5-FU	Zielpopulation	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1 x an Tag 1 – 5 eines 21-Tage-Zyklus	87,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nivolumab	Zielpopulation ^a	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro 21-Tage-Zyklus oder 1 x pro 14-Tage-Zyklus	17,4 oder 26,1

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
Oxaliplatin	Zielpopulation	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1 x pro 21-Tage-Zyklus oder 1 x pro 14-Tage-Zyklus	17,4 oder 26,1
Cisplatin	Zielpopulation	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1 x pro 21-Tage-Zyklus oder 1 x pro 28-Tage-Zyklus für 6 Zyklen	17,4 oder 6,0
		Forcierte Diurese: 37,5 g Mannitol als 10 %-Lösung (375 ml einer 10 %-Mannitol-Lösung)	1 x pro 21-Tage-Zyklus oder 1 x pro 28-Tage-Zyklus für 6 Zyklen	17,4 oder 6,0
		Hydratation: 3 bis 4,4 l einer physiologischen 0,9 %-Natriumchloridlösung	1 x pro 21-Tage-Zyklus oder 1 x pro 28-Tage-Zyklus für 6 Zyklen	17,4 oder 6,0
5-FU	Zielpopulation	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1 x pro 14-Tage-Zyklus oder 1 x an Tag 1 – 2 eines 14-Tage-Zyklus oder 1 x an Tag 1 – 5 eines 21-Tage-Zyklus oder 1 x an Tag 1 – 21 eines 21-Tage-Zyklus	26,1 oder 52,2 oder 87,0 oder 365,0
Docetaxel	Zielpopulation	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4

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
Folinsäure	Zielpopulation	Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	1 x pro 21-Tage-Zyklus oder 1 x pro 14-Tage-Zyklus oder 1 x an Tag 1 – 2 eines 14-Tage-Zyklus	17,4 oder 26,1 oder 52,2
Epirubicin	Zielpopulation	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
a: Nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS \geq 5) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (1, 2, 4-6, 9-12, 19)				

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, 4-6, 9-12, 19). 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.

Im Folgenden sind weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen gelistet, die spezifisch für einzelne Arzneimittel anfallen.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei der Anwendung von Cisplatin

Gemäß Fachinformation ist bei allen Cisplatin-Kombinationstherapien eine angemessene Hydrierung und eine forcierte Diurese ab einer Dosierung von über 60 mg/m² KOF erforderlich (4, 5). Vor und nach der Anwendung von Cisplatin ist daher eine Hydrierung mit 3 bis 4,4 l einer physiologischen 0,9 %-Natriumchlorid-Lösung und eine forcierte Diurese mittels i. v. Gabe von 37,5 g Mannitol als 10 %-Lösung (375 ml einer 10 %-Mannitol-Lösung) obligat. Es ist eine Behandlung mit einer Mannitol- bzw. Natriumchlorid-Lösung pro Zyklus erforderlich. Damit ergeben sich für die Anwendung von Cisplatin pro Patient pro Jahr 17,4 Gaben (21-Tage-Zyklus) bzw. 6,0 Gaben (28-Tage-Zyklus für 6 Zyklen) einer Mannitol- sowie einer Natriumchlorid-Infusionslösung als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (19).

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, parenteralen Kalziumfolinatlösungen und parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern fallen Zuschläge von maximal 100 € pro applikationsfertige Einheit an. Die Zuschläge in Höhe von 100 € zur Herstellung von parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern, parenteralen Kalziumfolinatlösungen und von zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen entsprechen dem aktuellen Vorgehen des G-BA (31, 32).

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 (19). 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
Forcierte Diurese: 37,5 g Mannitol als 10 %-Lösung (375 ml einer 10 %-Mannitol-Lösung)	9,45 € – 15,75 €
Hydratation: 3 – 4,4 l einer physiologischen 0,9 %-Natriumchloridlösung	6,02 € – 11,97 €
Sonstige GKV-Leistungen	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	100,00 €
Quellen: (19, 26, 31, 32)	

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 (26). 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 (19). Die Kostenangaben zur Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung, einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern oder einer parenteralen Kalziumfolinatlösung entsprechen dem aktuellen Vorgehen des G-BA (31, 32).

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
Zu bewertendes Arzneimittel			
<i>Tislelizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie (Oxaliplatin + Capecitabin)</i>			
Tislelizumab (Tevimbra®)	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) in Erstlinienbehandlung (Zielpopulation)	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.740,00 €
Oxaliplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 €
Capecitabin		Keine	0,00 €
<i>Tislelizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie (Cisplatin + 5-FU)</i>			
Tislelizumab (Tevimbra®)	Zielpopulation	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.740,00 €
Cisplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 €
		Forcierte Diurese: 37,5 g Mannitol als 10 %-Lösung (375 ml einer 10 %-Mannitol-Lösung)	164,43 €
		Hydratation: 3 – 4,4 l einer physiologischen 0,9 %-Natriumchloridlösung	104,75 € – 159,91 €
5-FU		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	8.700,00 €

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Cisplatin + Capecitabin</i>			
Cisplatin	Zielpopulation	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 €
		Forcierte Diurese: 37,5 g Mannitol als 10 %-Lösung (375 ml einer 10 %-Mannitol-Lösung)	164,43 €
		Hydratation: 3 – 4,4 l einer physiologischen 0,9 %-Natriumchloridlösung	104,75 € – 159,91 €
Capecitabin		Keine	0,00 €
<i>Oxaliplatin + Capecitabin</i>			
Oxaliplatin	Zielpopulation	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 €
Capecitabin		Keine	0,00 €
<i>Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)</i>			
Cisplatin	Zielpopulation	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	600,00 €
		Forcierte Diurese: 37,5 g Mannitol als 10 %-Lösung (375 ml einer 10 %-Mannitol-Lösung)	94,47 €
		Hydratation: 3 – 4,4 l einer physiologischen 0,9 %-Natriumchloridlösung	40,10 € – 71,81 €
S-1 (Tegafur/ Gimeracil/ Oteracil)		Keine	0,00 €

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
<i>Cisplatin + 5-FU</i>			
Cisplatin	Zielpopulation ^a	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 €
		Forcierte Diurese: 37,5 g Mannitol als 10 %-Lösung (375 ml einer 10 %-Mannitol-Lösung)	164,43 €
		Hydratation: 3 – 4,4 l einer physiologischen 0,9 %-Natriumchloridlösung	104,75 € – 159,91 €
5-FU		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	8.700,00 €
<i>Cisplatin + 5-FU + Folinsäure</i>			
Cisplatin	Zielpopulation ^a	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 €
		Forcierte Diurese: 37,5 g Mannitol als 10 %-Lösung (375 ml einer 10 %-Mannitol-Lösung)	164,43 €
		Hydratation: 3 – 4,4 l einer physiologischen 0,9 %-Natriumchloridlösung	104,75 € – 159,91 €
5-FU		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	8.700,00 €
Folinsäure		Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	1.740,00 €

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

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
<i>Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin</i>			
Epirubicin	Zielpopulation	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 €
Cisplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 €
		Forcierte Diurese: 37,5 g Mannitol als 10 %-Lösung (375 ml einer 10 %-Mannitol-Lösung)	164,43 €
		Hydratation: 3 – 4,4 l einer physiologischen 0,9 %-Natriumchloridlösung	104,75 € – 159,91 €
Capecitabin		Keine	0,00 €
<i>Epirubicin + Cisplatin + 5-FU</i>			
Epirubicin	Zielpopulation	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 €
Cisplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 €
		Forcierte Diurese: 37,5 g Mannitol als 10 %-Lösung (375 ml einer 10 %-Mannitol-Lösung)	164,43 €
		Hydratation: 3 – 4,4 l einer physiologischen 0,9 %-Natriumchloridlösung	104,75 € – 159,91 €
5-FU		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	36.500,00 €
<i>Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin</i>			
Epirubicin	Zielpopulation	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 €
Oxaliplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 €
Capecitabin		Keine	0,00 €

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

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
<i>Docetaxel + Cisplatin + 5-FU</i>			
Docetaxel	Zielpopulation	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 €
Cisplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 €
		Forcierte Diurese: 37,5 g Mannitol als 10 %-Lösung (375 ml einer 10 %-Mannitol-Lösung)	164,43 €
		Hydratation: 3 – 4,4 l einer physiologischen 0,9 %-Natriumchloridlösung	104,75 € – 159,91 €
5-FU		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	8.700,00 €
<i>5-FU + Oxaliplatin + Epirubicin</i>			
5-FU	Zielpopulation ^a	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	36.500,00 €
Oxaliplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 €
Epirubicin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 €
<i>Nivolumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie (Oxaliplatin + Capecitabin)</i>			
Nivolumab	Zielpopulation ^b	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 €
Oxaliplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.740,00 €
Capecitabin		Keine	0,00 €

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

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
<i>Nivolumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie (FOLFOX 4: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin)</i>				
Nivolumab		Zielpopulation ^b	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2.610,00 €
5-FU	Bolus		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	5.220,00 €
	Infusion		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	5.220,00 €
Folinsäure			Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	5.220,00 €
Oxaliplatin			Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2.610,00 €
<i>Nivolumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie (mod. FOLFOX 6: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin)</i>				
Nivolumab		Zielpopulation ^b	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2.610,00 €
5-FU	Bolus		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2.610,00 €
	Infusion		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2.610,00 €
Folinsäure			Herstellung einer parenteralen Kalziumfolinatlösung	2.610,00 €
Oxaliplatin			Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	2.610,00 €
<p>a: Nur für Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus b: Nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS \geq 5) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (19, 26, 31, 32)</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. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	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	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Tislelizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie (Oxaliplatin + Capecitabin)</i>					
Tislelizumab (Tevimbra®)	Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) in Erstlinienbehandlung (Zielpopulation)	75.134,24 €	0,00 €	1.740,00 €	76.874,24 €
Oxaliplatin		8.301,02 €	0,00 €	1.740,00 €	10.041,02 €
Capecitabin		2.085,54 €	0,00 €	0,00 €	2.085,54 €
Summe		85.520,80 €	0,00 €	3.480,00 €	89.000,80 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	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	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<i>Tislelizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie (Cisplatin + 5-FU)</i>					
Tislelizumab (Tevimbra®)	Zielpopulation	75.134,24 €	0,00 €	1.740,00 €	76.874,24 €
Cisplatin		2.224,46 €	269,18 € – 324,34 €	1.740,00 €	4.233,64 € – 4.288,80 €
5-FU		1.794,81 €	0,00 €	8.700,00 €	10.494,81 €
Summe		79.153,52 €	269,18 € – 324,34 €	12.180,00 €	91.602,70 € – 91.657,85 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Cisplatin + Capecitabin</i>					
Cisplatin	Zielpopulation	2.224,46 €	269,18 € – 324,34 €	1.740,00 €	4.233,64 € – 4.288,80 €
Capecitabin		2.085,54 €	0,00 €	0,00 €	2.085,54 €
Summe		4.310,01 €	269,18 € – 324,34 €	1.740,00 €	6.319,18 € – 6.374,34 €
<i>Oxaliplatin + Capecitabin</i>					
Oxaliplatin	Zielpopulation	8.301,02 €	0,00 €	1.740,00 €	10.041,02 €
Capecitabin		2.085,54 €	0,00 €	0,00 €	2.085,54 €
Summe		10.386,56 €	0,00 €	1.740,00 €	12.126,56 €
<i>Cisplatin + S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)</i>					
Cisplatin	Zielpopulation	675,68 €	134,57 € – 166,28 €	600,00 €	1.410,25 € – 1.441,96 €
S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil)		7.674,94 €	0,00 €	0,00 €	7.674,94 €
Summe		8.350,62 €	134,57 € – 166,28 €	600,00 €	9.085,19 € – 9.116,90 €
<i>Cisplatin + 5-FU</i>					
Cisplatin	Zielpopulation ^a	2.224,46 €	269,18 € – 324,34 €	1.740,00 €	4.233,64 € – 4.288,80 €
5-FU		1.794,81 €	0,00 €	8.700,00 €	10.494,81 €
Summe		4.019,27 €	269,18 € – 324,34 €	10.440,00 €	14.728,45 € – 14.783,61 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	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	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<i>Cisplatin + 5-FU + Folinsäure</i>					
Cisplatin	Zielpopulation ^a	2.224,46 €	269,18 € – 324,34 €	1.740,00 €	4.233,64 € – 4.288,80 €
5-FU		1.794,81 €	0,00 €	8.700,00 €	10.494,81 €
Folinsäure		4.800,31 €	0,00 €	1.740,00 €	6.540,31 €
Summe		8.819,59 €	269,18 € – 324,34 €	12.180,00 €	21.268,76 € – 21.323,92 €
<i>Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin</i>					
Epirubicin	Zielpopulation	4.960,74 €	0,00 €	1.740,00 €	6.700,74 €
Cisplatin		1.784,37 €	269,18 € – 324,34 €	1.740,00 €	3.793,55 € – 3.848,71 €
Capecitabin		1.984,38 €	0,00 €	0,00 €	1.984,38 €
Summe		8.729,49 €	269,18 € – 324,34 €	3.480,00 €	12.478,67 € – 12.533,83 €
<i>Epirubicin + Cisplatin + 5-FU</i>					
Epirubicin	Zielpopulation	4.960,74 €	0,00 €	1.740,00 €	6.700,74 €
Cisplatin		1.784,37 €	269,18 € – 324,34 €	1.740,00 €	3.793,55 € – 3.848,71 €
5-FU		4.354,45 €	0,00 €	36.500,00 €	40.854,45 €
Summe		11.099,56 €	269,18 € – 324,34 €	39.980,00 €	51.348,74 € – 51.403,90 €
<i>Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin</i>					
Epirubicin	Zielpopulation	4.960,74 €	0,00 €	1.740,00 €	6.700,74 €
Oxaliplatin		8.301,02 €	0,00 €	1.740,00 €	10.041,02 €
Capecitabin		1.984,38 €	0,00 €	0,00 €	1.984,38 €
Summe		15.246,14 €	0,00 €	3.480,00 €	18.726,14 €
<i>Docetaxel + Cisplatin + 5-FU</i>					
Docetaxel	Zielpopulation	8.523,22 €	0,00 €	1.740,00 €	10.263,22 €
Cisplatin		1.959,46 €	269,18 € – 324,34 €	1.740,00 €	3.968,64 € – 4.023,80 €
5-FU		1.794,81 €	0,00 €	8.700,00 €	10.494,81 €
Summe		12.277,49 €	269,18 € – 324,34 €	12.180,00 €	24.726,67 € – 24.781,82 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	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	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<i>5-FU + Oxaliplatin + Epirubicin</i>						
5-FU		Zielpopulation ^a	4.354,45 €	0,00 €	36.500,00 €	40.854,45 €
Oxaliplatin			8.301,02 €	0,00 €	1.740,00 €	10.041,02 €
Epirubicin			4.960,74 €	0,00 €	1.740,00 €	6.700,74 €
Summe			17.616,21 €	0,00 €	39.980,00 €	57.596,21 €
<i>Nivolumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie (Oxaliplatin + Capecitabin)</i>						
Nivolumab		Zielpopulation ^b	76.207,30 €	0,00 €	1.740,00 €	77.947,30 €
Oxaliplatin			8.301,02 €	0,00 €	1.740,00 €	10.041,02 €
Capecitabin			2.085,54 €	0,00 €	0,00 €	2.085,54 €
Summe			86.593,86 €	0,00 €	3.480,00 €	90.073,86 €
<i>Nivolumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie (FOLFOX 4: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin)</i>						
Nivolumab		Zielpopulation ^b	76.207,30 €	0,00 €	2.610,00 €	78.817,30 €
5-FU	Bolus		743,85 €	0,00 €	5.220,00 €	5.963,85 €
	Infusion		1.076,89 €	0,00 €	5.220,00 €	6.296,89 €
Folinsäure			7.615,35 €	0,00 €	5.220,00 €	12.835,35 €
Oxaliplatin			9.827,96 €	0,00 €	2.610,00 €	12.437,96 €
Summe			95.471,35 €	0,00 €	20.880,00 €	116.351,35 €
<i>Nivolumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie (mod. FOLFOX 6: 5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin)</i>						
Nivolumab		Zielpopulation ^b	76.207,30 €	0,00 €	2.610,00 €	78.817,30 €
5-FU	Bolus		371,93 €	0,00 €	2.610,00 €	2.981,93 €
	Infusion		788,74 €	0,00 €	2.610,00 €	3.398,74 €
Folinsäure			7.200,47 €	0,00 €	2.610,00 €	9.810,47 €
Oxaliplatin			9.827,96 €	0,00 €	2.610,00 €	12.437,96 €
Summe			94.396,39 €	0,00 €	13.050,00 €	107.446,39 €
<p>a: Nur für Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus</p> <p>b: Nur bei Tumoren mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 5)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (19, 26)</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.

Das Magenkarzinom oder GEJ-Karzinom stellt eine schwerwiegende Erkrankung dar, die mit einer schlechten Prognose assoziiert ist. Die Diagnosestellung erfolgt oftmals spät, wenn bereits eine lokoregionäre oder metastasierte Ausbreitung vorliegt (33, 34). Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet haben keine Aussicht auf Heilung, sodass lediglich palliative Therapieoptionen zur Behandlung infrage kommen. Der Fokus einer palliativen Behandlungssituation liegt in der Verlängerung des Gesamtüberlebens unter bestmöglicher Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei gleichzeitiger Vermeidung schwerer Nebenwirkungen (21, 22). Damit dies gelingt, müssen Krankheitssymptome gelindert und das Auftreten neuer sowie die Verschlechterung bestehender Symptome möglichst verhindert 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 in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie umfasst erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) in Erstlinienbehandlung. Wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, standen lange Zeit für das vorliegende Anwendungsgebiet ausschließlich Chemotherapien zur Verfügung. Eine Verbesserung der Versorgungssituation der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet konnte mit der Einführung immunonkologischer Therapieansätze erzielt werden. Im Jahr 2021 erfolgte in Europa mit Nivolumab die erste Zulassung für einen PD-1-Inhibitor für das vorliegende Anwendungsgebiet, eine weitere folgte im Jahr 2023 für Pembrolizumab (21, 35, 36).

Als hochspezifischer PD-1-Inhibitor trägt Tislelizumab zu einer Erweiterung des Spektrums der immunonkologischen Therapeutika bei. Die gute Wirksamkeit und die Sicherheit konnten bereits in der Phase-III-Studie RATIONALE 305 gezeigt werden (37).

Das Gesamtüberleben der Patienten konnte im Rahmen der Studie um 3,6 Monate verlängert werden. Darüber hinaus führte eine Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie bei den Patienten zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zu einer höheren objektiven Ansprechrate (51,5 % vs. 42,6 %). Im Vergleich zur Behandlung mit Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie zeigten die Patienten, die mit Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt wurden, eine Verbesserung oder längerfristige Stabilisierung der Symptomatik sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität (siehe Modul 4 F). Gleichzeitig entspricht das Sicherheitsprofil von Tislelizumab dem bekannten Sicherheitsprofil von einem Immuncheckpoint-Inhibitor in Kombination mit einer Chemotherapie. Den Patienten und Behandelnden steht somit mit Tislelizumab eine zusätzliche vielversprechende Option für die Behandlung des fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des GEJ zur Verfügung.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Tislelizumab in der Indikation Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-negativem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) in Erstlinienbehandlung beträgt gemäß Abschnitt 3.2.4 ca. 1.941 bis 3.067 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 in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie wichtige Ziele der palliativen Behandlung für Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ: ein klinisch bedeutsam verlängertes Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben, ein höheres Therapieansprechen, die Verbesserung und Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie ein gut kontrollierbares Sicherheitsprofil. Tislelizumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie ist in der Wirksamkeit einer alleinigen fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie überlegen.

Kontraindikationen

Gemäß der 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 Magenkarzinom, klinischen Studien und dem Protokoll zur Studie RATIONALE 305 entnommen (1-17, 20-22). 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 (26-28, 30). Das Vorgehen bei der Kostenberechnung für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung, parenteralen Kalziumfolinatlösung und parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern entspricht dem aktuellen Vorgehen des G-BA (31, 32).

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. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation medoxa[®] 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Januar 2023. 2023.
3. Hexal AG. Fachinformation Capecitabin HEXAL[®] Filmtabletten, Stand: Februar 2021. 2021.
4. Hexal AG. Fachinformation Cisplatin NeoCorp[®] 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Juni 2023. 2023.
5. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: April 2023. 2023.
6. BENDALIS GmbH. Fachinformation Benda-5 FU 50 mg/ml Injektionslösung, , Stand: November 2021. 2021.
7. Nordic Group B. V. Fachinformation Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg Hartkapseln, Stand: Januar 2024. 2024.
8. Nordic Group B. V. Fachinformation Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg Hartkapseln, Stand: Januar 2024. 2024.
9. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation Ribofolin[®] 10 mg/ml Injektionslösung, Stand: Mai 2017. 2017.
10. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation Epirubicin Hikma 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Mai 2023. 2023.
11. Zentiva Pharma GmbH. Fachinformation Docetaxel Zentiva 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Oktober 2023. 2023.
12. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO[®] 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Juni 2024. 2024.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus, CPS \geq 5, HER2-negativ, Erstlinie, Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie) vom 19. Mai 2022. 2022.
14. Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2009;20(4):666-73.
15. Roth AD, Fazio N, Stupp R, Falk S, Bernhard J, Saletti P, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(22):3217-23.

16. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2021;398(10294):27-40.
17. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(1):36-46.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2024-B-021. Tislelizumab zur Behandlung des Adenokarzinoms des Magens oder des GEJ. 2024.
19. BeiGene Germany GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV im Anwendungsgebiet von Tislelizumab. 2024.
20. BeiGene Ltd. Clinical Study Protocol Amendment 2.0 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Clinical Study Comparing the Efficacy and Safety of Tislelizumab (BGB-A317) plus Platinum and Fluoropyrimidine Versus Placebo plus Platinum and Fluoropyrimidine as First-Line Treatment in Patients with Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. 2020.
21. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien. Magenkarzinom (Stand: März 2024). 2024.
22. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Magenkarzinom, Langversion 2.0 - 2019, AWMF-Registernummer: 032-009OL. 2019.
23. Pharma Resources GmbH. Fachinformation Fluorouracil PhaRes 50 mg/ml Injektionslösung, Stand: Mai 2023. 2023.
24. 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.
25. 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-insgesamt.html>, Accessed: 21.10.2024].
26. 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].
27. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Sozialgesetzbuch (SGB V) Fünftes Buch Gesetzliche Krankenversicherung (Stand: Zuletzt geändert durch Art. 3 G v. 30.5.2024 I Nr. 173) § 130 SGB V Rabatt. 2024. [Available from: <https://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/130.html>, Accessed: 21.10.2024].
28. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Sozialgesetzbuch (SGB V) Fünftes Buch Gesetzliche Krankenversicherung (Stand: Zuletzt geändert durch Art. 3 G v. 30.5.2024 I Nr. 173) § 130a SGB V Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer. 2024. [Available from: <https://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/130a.html>, Accessed: 21.10.2024].

29. 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.
30. 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.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pembrolizumab (Änderung Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression ≥ 10 (CPS), Erstlinie, Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie), Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression ≥ 1 , HER2-, Erstlinie, Kombination mit Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie) vom 20. Juni 2024. 2024.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder mit dMMR, nach Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie) vom 19. Januar 2023. 2023.
33. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). 2023.
34. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2022;33(10):1005-20.
35. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report for Opdivo (INN: Nivolumab). Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0096. 2021.
36. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report for Keytruda (INN: Pembrolizumab). Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0135. 2023.
37. Qiu M-Z, Oh D-Y, Kato K, Arkenau T, Taberero J, Correa MC, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial. *BMJ*. 2024;385:e078876.

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.

Anwendungsgebiete

Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (Gastric or Gastroesophageal Junction, G/GEJ)

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 (G/GEJ) bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score (Tumour Area Positivity) von $\geq 5\%$ aufweisen.

Dosierung und Art der Anwendung

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

PD-L1-Testung

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 (siehe Abschnitt 4.1, 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

Tevimbra®-Kombinationstherapie

Die empfohlene Dosis von Tevimbra® beträgt 200 mg, verabreicht als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen, in Kombination mit einer Chemotherapie.

Wenn Tevimbra® und die Chemotherapie am selben Tag verabreicht werden, muss Tevimbra® vor der Chemotherapie verabreicht werden. Beachten Sie die Empfehlungen zur Dosierung sowie zur Anwendung von Kortikosteroiden als Prämedikation zur Vorbeugung chemotherapiebedingter Nebenwirkungen in der Fachinformation des Chemotherapeutikums.

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®

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
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.

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad¹	Behandlungsmodifikation für Tevimbra®
Hyperthyreose	Grad 3 oder 4	Aussetzen ² Bei Grad 3 oder 4, der sich auf einen Grad ≤ 2 verbessert hat und mit einer Thyreostatika-Therapie kontrolliert wird, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra® nach Ausschleichen des Kortikosteroids in Betracht gezogen werden. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden.
Nebenniereninsuffizienz	Grad 2	Erwägen Sie, die Behandlung so lange auszusetzen, bis sie durch eine HRT kontrolliert wird.
	Grad 3 oder 4	Aussetzen ³ Bei Grad 3 oder 4, der sich auf einen Grad ≤ 2 verbessert hat und mit HRT kontrolliert wird, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra® nach Ausschleichen des Kortikosteroids in Betracht gezogen werden. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden. ³
Hypophysitis	Grad 2	Erwägen Sie, die Behandlung so lange auszusetzen, bis sie durch eine HRT kontrolliert wird.
	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.

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

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad¹	Behandlungsmodifikation für Tevimbra®
Nephritis mit Nierenfunktionsstörung	Grad 2 (Kreatinin > 1,5 bis 3 x Baseline oder > 1,5 bis 3 x ULN)	Aussetzen ^{2,3}
	Grad 3 (Kreatinin > 3 x Baseline oder > 3 bis 6 x ULN) oder Grad 4 (Kreatinin > 6 x 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 x ULN)	Aussetzen ^{2,3}
	Grad 4	Dauerhaft absetzen ³
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 3	Aussetzen ^{2,3}
	Wiederkehrender Grad 3; Grad 4	Dauerhaft absetzen ³
Andere Nebenwirkungen		
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Grad 1	Erwägen Sie eine Prämedikation zur Prophylaxe von nachfolgenden Infusionsreaktionen. Verlangsamen Sie die Infusionsgeschwindigkeit um 50 %.
	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>		

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® 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- μ m-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.

Beurteilung des PD-L1-Status

Es ist wichtig, zur Beurteilung des PD-L1-Status des Tumors eine gut validierte Methode zu wählen, um falsch negative oder falsch positive Bestimmungen zu minimieren.

Patientenkarte

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

Der verschreibende Arzt muss die Risiken immunvermittelter Nebenwirkungen während der Behandlung mit Tevimbra[®] 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 ≤ 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 Hautausschlag oder Dermatitis berichtet. Die Patienten sollten bei Verdacht auf Hautreaktionen überwacht werden und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Je nach Schweregrad der unerwünschten Hautreaktionen sollte 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). Kortikosteroide können auch als Prämedikation eingesetzt werden, wenn Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie angewendet wird, und zwar als antiemetische Prophylaxe und/oder zur Linderung von chemotherapiebedingten Nebenwirkungen.

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® soll Frauen geraten werden, während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Gabe von Tevimbra® 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® 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
Wichtiges identifiziertes Risiko		
Immunvermittelte Nebenwirkungen	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</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>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Patientenkarte</p> <p>Rechtsstatus:</p> <p>Verschreibungspflichtig</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</p> <p>Checkliste für ein gezieltes Follow-Up</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>Keine</p>
Wichtiges potenzielles Risiko		
Reproduktions- und Entwicklungstoxizität	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>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>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine Rechtsstatus: Verschreibungspflichtig	
Fehlende Informationen		
Keine		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1)		

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 sollten. 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[®] entnommen (1).

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

Nummer	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)
1	Einleitung/Überwachung medikamentöser Therapiemaßnahmen Infusion Infusionsbedingte Reaktionen	<p>„Die Behandlung mit Tevimbra® muss von in der Krebstherapie erfahrenen Ärzten eingeleitet und überwacht werden.“ (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.“</p>	Ja

Nummer	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)
		<p>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. (Seite 1, Abschnitt 4.2)</p> <p>„Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion überwacht werden.“ (Seite 4, Abschnitt 4.4)</p>	
2	Lungen- und 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.“ (Seite 3, Abschnitt 4.4)</p>	Ja
3	Leberuntersuchung und -funktionsstest	<p>„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.“ (Seite 3, Abschnitt 4.4)</p>	Ja
4	Allergologische Untersuchung	<p>„Die Patienten sollten bei Verdacht auf Hautreaktionen überwacht werden und andere Ursachen sollen ausgeschlossen werden.“ (Seite 3, Abschnitt 4.4)</p>	Ja
5	Untersuchung auf entzündliche Darmerkrankungen	<p>„Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis überwacht werden. Infektiöse und krankheitsbedingte Ursachen sollen ausgeschlossen werden.“ (Seite 4, Abschnitt 4.4)</p>	Ja

Nummer	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)
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.“ (Seite 3, Abschnitt 4.4)	Ja
7	Immunvermittelte Endokrinopathien	„Bei immunvermittelten Endokrinopathien kann eine langfristige Hormonersatztherapie (hormone replacement therapy, HRT) erforderlich sein.“ (Seite 4, Abschnitt 4.4)	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.“ (Seite 4, Abschnitt 4.4)	Ja
9	Nebennierenfunktion Hormonspiegel	„Die Überwachung der Nebennierenfunktion und der Hormonspiegel sollte in Betracht gezogen werden.“ (Seite 4, Abschnitt 4.4)	Nein
10	Hypophysenfunktion Hormonspiegel	„Die Überwachung der Hypophysenfunktion und der Hormonspiegel sollte in Betracht gezogen werden.“ (Seite 4, Abschnitt 4.4)	Nein
11	Glykämietest	„Die Patienten sollten auf Hyperglykämie und andere Anzeichen und Symptome von Diabetes überwacht werden.“ (Seite 4, Abschnitt 4.4)	Ja

Nummer	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)
12	Serumkreatinin	„Die Patienten sollen auf Veränderungen der Nierenfunktion (erhöhtes Serumkreatinin) überwacht werden und andere Ursachen für Nierenfunktionsstörungen sollten ausgeschlossen werden.“ (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.