

Tislelizumab (Ösophaguskarzinom, fortgeschritten, Zweitlinie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-130

Version: 1.0

Stand: 28.03.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1970

DOI: 10.60584/A24-130

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Tislelizumab (Ösophaguskarzinom, fortgeschritten, Zweitlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

20.12.2024

Interne Projektnummer

A24-130

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-130>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tislelizumab (Ösophaguskarzinom, fortgeschritten, Zweitlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-130>.

Schlagwörter

Tislelizumab, Ösophagustumoren, Nutzenbewertung

Keywords

Tislelizumab, Esophageal Neoplasms, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

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

Beteiligung von Betroffenen

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Annette Christoph
- Nadia Abu Rajab
- Lars Beckmann
- Ivona Djuric
- Claudia Kapp
- Veronika Schneck
- Volker Vervölgyi
- Pamela Wronski

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Tislelizumab als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten.

1.2 Verlauf des Projekts

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

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

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

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

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

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

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.8
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.10
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.12
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.13
I 6 Literatur	I.14
I Anhang A Suchstrategien.....	I.15
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.16

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tislelizumab.....	I.5
Tabelle 3: Tislelizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tislelizumab.....	I.8
Tabelle 5: Tislelizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.13

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PD-1	Programmed Cell Death Protein-1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab als Monotherapie im Vergleich mit Nivolumab als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tislelizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie ^b	Nivolumab
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde auf die Studienpopulation der Studie BGB-A317-302 abgestellt. Gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien umfasst die Studie ausschließlich Patientinnen und Patienten, die keine vorherige Therapie mit einem PD-1 / PD-L1-Antikörper erhalten haben. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-1: Programmed Cell Death Protein-1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1	

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde am 27.02.2024 vom G-BA gemäß der Darstellung in Tabelle 2 angepasst. Im vorliegenden Dossier bezieht sich der pU jedoch auf die zuvor vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie vom 13.07.2023. Darin wurden 2 Fragestellungen je nach Eignung für die Therapieoption einer systemischen antineoplastischen Therapie definiert:

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

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Docetaxel, Nivolumab (nur für Patientinnen und Patienten nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie) oder Paclitaxel
- Teilpopulation B: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Progression unter oder nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie; für die eine weitere Chemotherapie keine geeignete Therapieoption ist:
 - Best-Supportive-Care

Der pU gibt an, der vom G-BA benannten Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Teilpopulation A zu folgen. Neben den vom G-BA ursprünglich in der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannten Therapieoptionen Docetaxel und Paclitaxel führt der pU dabei zusätzlich Irinotecan auf.

Im vorliegenden Dossier weicht der pU folglich von der aktuell zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab, indem er sich auf die zuvor vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie vom 13.07.2023 bezieht. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA am 27.02.2024 festgelegten aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Tabelle 2.

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

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Grundlage seiner Informationsbeschaffung die RCT RATIONALE 302 identifiziert und zur Bewertung des Zusatznutzens heranzieht. Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie Nivolumab festgelegt. In der Studie RATIONALE 302 war für Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Docetaxel, Paclitaxel und Irinotecan vorgegeben. Die Studie RATIONALE 302 ist daher für die Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab nicht geeignet, da in der Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt ist, das heißt, es liegen keine Daten zum Vergleich von Tislelizumab mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tislelizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Tislelizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie ^b	Nivolumab	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde auf die Studienpopulation der Studie BGB-A317-302 abgestellt. Gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien umfasst die Studie ausschließlich Patientinnen und Patienten, die keine vorherige Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper erhalten haben.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-1: Programmed Cell Death Protein-1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab als Monotherapie im Vergleich mit Nivolumab als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tislelizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie ^b	Nivolumab
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde auf die Studienpopulation der Studie BGB-A317-302 abgestellt. Gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien umfasst die Studie ausschließlich Patientinnen und Patienten, die keine vorherige Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper erhalten haben. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-1: Programmed Cell Death Protein-1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1	

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde am 27.02.2024 vom G-BA gemäß der Darstellung in Tabelle 4 angepasst. Im vorliegenden Dossier bezieht sich der pU jedoch auf die zuvor vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie vom 13.07.2023 [2]. Dabei wurden 2 Fragestellungen je nach Eignung für die Therapieoption einer systemischen antineoplastischen Therapie definiert:

- Teilpopulation A: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Progression unter oder nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie; für die eine systemische antineoplastische Therapie eine geeignete Therapieoption ist:
 - Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Docetaxel, Nivolumab (nur für Patientinnen und Patienten nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie) oder Paclitaxel
- Teilpopulation B: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Progression unter oder nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie; für die eine weitere Chemotherapie keine geeignete Therapieoption ist:
 - Best-Supportive-Care

Der pU gibt an, der vom G-BA benannten Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Teilpopulation A zu folgen. Neben den vom G-BA ursprünglich in der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannten Therapieoptionen Docetaxel und Paclitaxel führt der pU dabei zusätzlich Irinotecan auf.

Im vorliegenden Dossier weicht der pU folglich von der aktuell zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab, indem er sich auf die zuvor vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie vom 13.07.2023 bezieht. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA am 27.02.2024 festgelegten aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Tabelle 4.

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

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

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

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

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

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde – basierend auf der aktuellen Fragestellung und zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß G-BA – keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Grundlage seiner Informationsbeschaffung die RCT RATIONALE 302 [3] zum Vergleich von Tislelizumab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Docetaxel, Paclitaxel oder Irinotecan identifiziert und zur Bewertung des Zusatznutzens für seine Teilpopulation A heranzieht. Die Studie RATIONALE 302 ist jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab nicht geeignet, da in der Studie die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt ist, das heißt, es liegen keine Daten zum Vergleich von Tislelizumab mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor. Dies wird im Folgenden begründet.

Für seine Teilpopulation B legt der pU in Modul 4 A des Dossiers keine Daten vor. Dies wird im Folgenden nicht kommentiert und bleibt ohne Konsequenz, da die Fragestellung des G-BA diese Patientinnen und Patienten nicht umfasst.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie RATIONALE 302

Bei der Studie RATIONALE 302 handelt es sich um eine abgeschlossene, multizentrische, offene RCT der Phase 3, in der Tislelizumab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Docetaxel, Paclitaxel oder Irinotecan zur Behandlung von Patientinnen und Patienten im zu bewertenden Anwendungsgebiet verglichen wurde. Eingeschlossen wurden

erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger systemischer Erstlinientherapie, die ab Protokoll-Amendment 3 als platinbasierte Chemotherapie definiert war. Die Patientinnen und Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen. Gemäß Studieneignungskriterien waren Patientinnen und Patienten mit 2 oder mehr vorherigen systemischen Behandlungen des fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht resezierbaren Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus ausgeschlossen. Auch eine vorangegangene gegen Programmed Cell Death Protein-1 (PD-1) oder Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) gerichtete Therapie führte zu einem Ausschluss von der Studienteilnahme.

Insgesamt wurden 512 Patientinnen und Patienten in die Studie RATIONALE 302 eingeschlossen, darunter 498 (97,3 %), die mit einer platinbasierten systemischen Therapie vorbehandelt waren. Die Patientinnen und Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Tislelizumab (N = 256) oder einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Docetaxel, Paclitaxel oder Irinotecan (N = 256) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Merkmalen Region (Asien [ohne Japan] vs. Japan vs. Europa/USA), ECOG-PS (0 vs. 1), und Option für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Paclitaxel vs. Docetaxel vs. Irinotecan).

Der primäre Endpunkt der Studie RATIONALE 302 war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen.

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

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie Nivolumab festgelegt. In der Studie RATIONALE 302 war für Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Docetaxel, Paclitaxel und Irinotecan vorgegeben. Damit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie RATIONALE 302 nicht umgesetzt, das heißt, es liegen keine Daten zum Vergleich von Tislelizumab mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor.

Die Studie RATIONALE 302 ist daher zur Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab bei Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tislelizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Tabelle 5: Tislelizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie ^b	Nivolumab	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde auf die Studienpopulation der Studie BGB-A317-302 abgestellt. Gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien umfasst die Studie ausschließlich Patientinnen und Patienten, die keine vorherige Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper erhalten haben.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-1: Programmed Cell Death Protein-1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tislelizumab zur Behandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus; Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-333 [unveröffentlicht]. 2023.
3. Shen L, Kato K, Kim SB et al. Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study. J Clin Oncol 2022; 40(26): 3065-3076. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01926>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Tislelizumab

1. ClinicalTrials.gov

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

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

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

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

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

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

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

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

Tabelle 1-13: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für Tevimbra®

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

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

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

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

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

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

Während der Behandlung mit Tislelizumab wurden immunvermittelte Nebenwirkungen, auch mehrere Körpersysteme gleichzeitig betreffend, einschließlich tödlicher Fälle,

berichtet. Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Abklärung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen, einschließlich Infektionen, sichergestellt werden. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung sollte Tislelizumab ausgesetzt und Kortikosteroide verabreicht werden. Die Patienten sollten entsprechend aller möglich auftretenden Nebenwirkungen überwacht werden.

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

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

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

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

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.11
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.15
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.15
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.16
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.17
II 2.1 Behandlungsdauer	II.17
II 2.2 Verbrauch.....	II.17
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.17
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.17
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.18
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.19
II 2.7 Versorgungsanteile	II.20
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen	II.21
II 4 Literatur.....	II.22

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.16
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.19

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
CPS	Combined Positive Score
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
ITT	Intention to treat
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
TPS	Tumor Proportion Score
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

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

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Ösophaguskarzinom nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Tislelizumab [1]. Tislelizumab wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten angewendet.

Darüber hinaus stellt der pU dar, dass Tislelizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet nur für diejenigen Patientinnen und Patienten infrage kommt, bei denen keine erhöhte PD-L1-Expression (definiert über einen CPS ≥ 10 bzw. TPS $\geq 1\%$) und folglich keine vorherige Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorliegt.

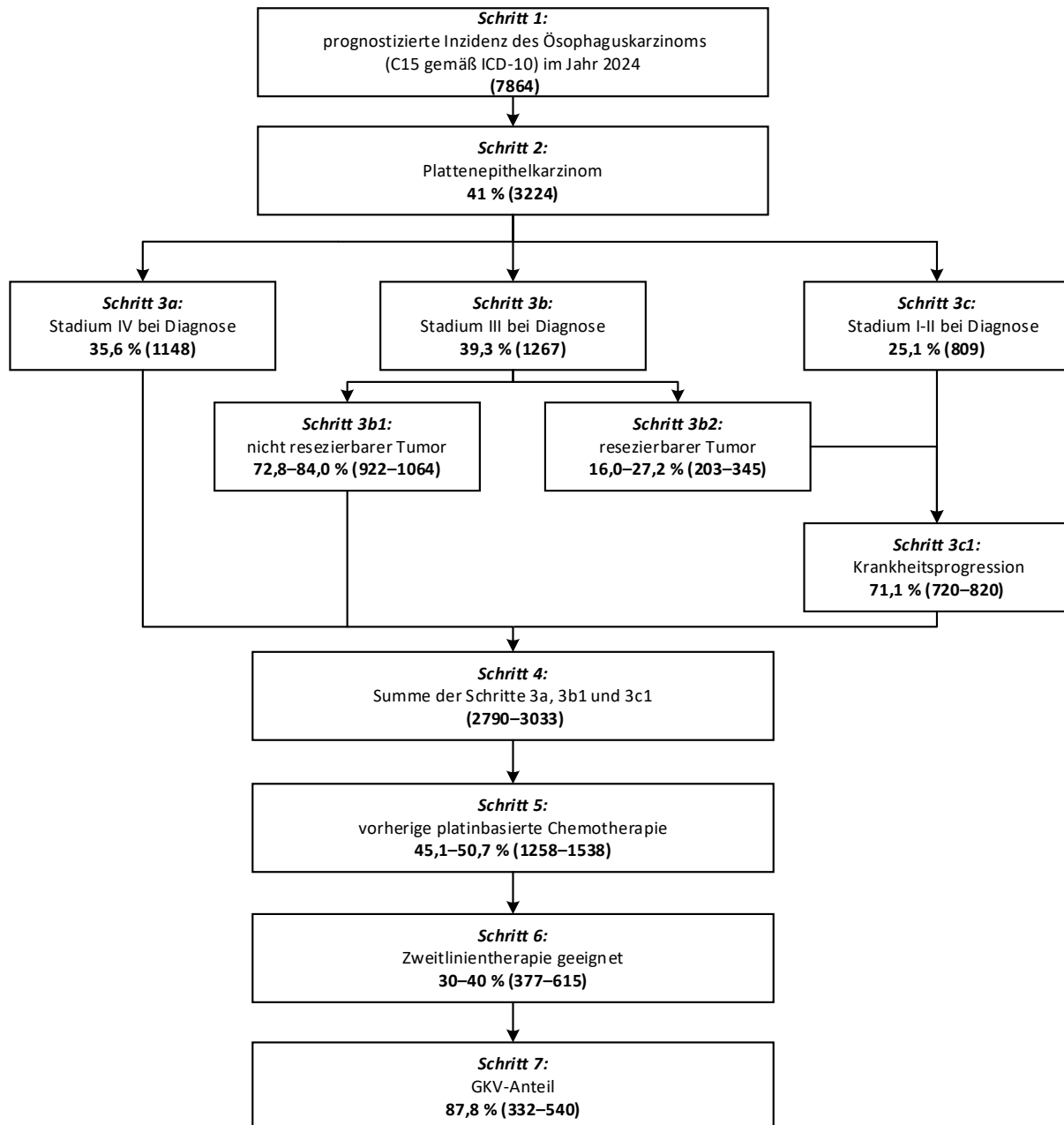
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU liegt das therapeutische Ziel in der vorliegenden palliativen Behandlungssituation neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens vor allem in der Linderung der Krankheitssymptome, dem Hinauszögern weiterer Symptome sowie der bestmöglichen Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und den ungünstigen Überlebensaussichten besteht in dieser Indikation nach Angaben des pU weiterhin ein hoher Bedarf an neuen wirksamen und sicheren Arzneimitteln, die die Prognose der Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom maßgeblich verbessern.

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

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

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



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

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

Schritt 1: prognostizierte Inzidenz des Ösophaguskarzinoms im Jahr 2024

Der pU entnimmt zunächst der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) mit Datenstand vom 05.09.2024 [2] die geschlechtsübergreifenden Fallzahlen zur Inzidenz des Ösophaguskarzinoms über den Diagnosecode C15 (Bösartige Neubildung des Ösophagus) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der

Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) für die Jahre 2016 bis 2021.

Anschließend bildet er auf Basis der Fallzahlen von 2016 und 2021 die durchschnittliche jährliche Wachstumsrate in Höhe von 0,63 %, die er auf die Fallzahl aus dem Jahr 2021 überträgt. Er extrapoliert die ermittelten Inzidenzen bis in das Jahr 2024 und prognostiziert eine Anzahl von 7864 neu an einem Ösophaguskarzinom erkrankten Patientinnen und Patienten.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

Dem RKI-Bericht „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ aus dem Jahr 2023, entnimmt der pU, dass geschlechtsübergreifend Plattenepithelkarzinome 41 % aller Krebserkrankungen des Ösophagus ausmachen [3]. Übertragen auf die Anzahl in Schritt 1 ergeben sich 3224 Patientinnen und Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit einer lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten Erkrankung

Der pU operationalisiert das lokal fortgeschrittene, nicht resezierbare bzw. metastasierte Stadium über Patientengruppen, die sich entweder bei Diagnose in dem Stadium IV (Schritt 3a) nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) befinden, oder bei denen im Stadium III bei Diagnose eine nicht resezierbare Erkrankung vorliegt (Schritt 3b1) oder die aus frühen Krankheitsstadien (Stadien I, II und operabel im Stadium III) in eine fortgeschrittene Erkrankung progredieren (siehe Schritt 3b2, 3c und 3c1).

Schritt 3a: Stadium IV bei Diagnose

Der pU zieht eine Präsentation von Hummel (2020) [4] mit Auswertungen der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) e.V. heran. Dargestellt ist u. a. die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus aus den Diagnosejahren 2000 bis 2018 (n = 8004) [4] differenziert nach Stadien bei Diagnose, die in eine Überlebenszeitanalyse eingegangen sind. Aus den Angaben berechnet der pU die folgende Stadienverteilung: 7,1 % im Stadium I, 18,0 % im Stadium II, 39,3 % im Stadium III und 35,6 % im Stadium IV.

Der pU überträgt den Anteilswert von 35,6 % für das Stadium IV auf den vorherigen Schritt 2 und gibt eine Anzahl von 1148 Patientinnen und Patienten an, die sich bei Diagnose im Stadium IV befinden.

Schritt 3b: Stadium III bei Diagnose

Der pU entnimmt zunächst der ADT-Auswertung [4] – wie bereits im obigen Abschnitt zu Schritt 3a beschrieben – einen Anteil von 39,3 % (Schritt 3b), für diejenigen Patientinnen und

Patienten, die sich bei Erstdiagnose im Stadium III befinden und überträgt diesen auf die Anzahl in Schritt 2 (1267 Patientinnen und Patienten).

Laut pU wird für einen Teil der Patientinnen und Patienten in Stadium III der Tumor als resezierbar eingestuft, während für den anderen Teil der Patientinnen und Patienten aufgrund von Tumor- oder Patientenmerkmalen keine Resektion mehr in Aussicht steht. Um nachfolgend Patientenanteile zu identifizieren, bei denen ein laut pU nicht resezierbarer (Schritt 3b1) bzw. resezierbarer Tumor (Schritt 3b2) vorliegt, geht er wie folgt vor:

Stadium III bei Diagnose mit einem resezierbaren Tumor (3b2)

Zum einen zitiert er eine Publikation von Schlesinger-Raab et al. [5], in der eine retrospektive Auswertung von Daten des Tumorregisters München (TRM) zu 4014 Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom vorliegt, die in den Jahren 1998 bis 2014 diagnostiziert wurden. Demnach lag der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom und mit kurativ intendierter Operation bei 27,2 % (Schritt 3b2). Zum anderen legt der pU Präsentationsfolien einer Auswertung des klinischen Krebsregisters Brandenburg/Berlin [6] zugrunde, in der Daten zu 1503 Ösophaguskarzinomfällen über die Diagnosejahre 2009 bis 2018 aus Brandenburg analysiert wurden. Über den genannten Zeitraum lagen 241 Fälle mit Tumorresektion vor, aus denen der pU schließt, dass 16 % aller Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom resezierbar seien (Schritt 3b2). Er bildet hieraus eine Anteilsspanne von 16 % bis 27,2 %, die – übertragen auf die Patientenzahl aus Schritt 3b – 203 bis 345 Patientinnen und Patienten ergibt.

Stadium III bei Diagnose mit einem nicht resezierbaren Tumor (3b1)

Aus der Anteilswertspanne (16 % bis 27,2 %) für Patientinnen und Patienten mit resezierbarem Tumor (Schritt 3b2) berechnet der pU jeweils den Umkehrschluss und geht davon aus, dass 72,8 % bis 84 % der Patientinnen und Patienten mit einem Ösophaguskarzinom in Stadium III bei Diagnose eine nicht resezierbare Erkrankung aufweisen (Schritt 3b1). Der pU überträgt die Anteilsspanne auf die Anzahl in Schritt 3b und ermittelt 992 bis 1064 Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbaren Tumor.

Schritt 3c: Stadium III bei Diagnose mit einem resezierbaren Tumor (3b2) und Stadium I und II bei Diagnose(3c) unter Berücksichtigung der Krankheitsprogression (3c1)

Zunächst ermittelt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten in den Stadien I und II. Hierfür zieht er die in Schritt 3a berichteten Anteilswerte für Stadium I (7,1 %) und II (18,0 %) heran, die er auf Basis der Registeranalyse [4] berechnet hat. Daraus bildet er die Summe (25,1 %) und ermittelt 809 Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom bei Diagnose im Stadium I oder II (Schritt 3c).

Zusätzlich berücksichtigt er in diesem Schritt die 203 bis 345 Patientinnen und Patienten aus Schritt 3b2 mit einem resezierbaren Tumor in Stadium III. Anschließend greift er auf eine weitere Analyse des TRM zurück [7], in der die Zeit bis zum 1. Progressionsereignis nach Erstdiagnose von 4046 Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom (ohne Fernmetastasen) in den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2020 analysiert wurde. Der pU entnimmt hieraus die kumulative Inzidenz von 71,1 % für Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 15 Jahren als 1. Progressionsereignis ein Lokalrezidiv, lokoregionäres Rezidiv oder Fernmetastasen entwickeln.

Der pU überträgt die 71,1 % jeweils auf die Patientenzahlen in Schritt 3b2 und Schritt 3c, woraus sich in Summe eine Anzahl von 720 bis 820 Patientinnen und Patienten ergibt, die in einem frühen bis fortgeschrittenen resezierbaren Stadium diagnostiziert wurden und im Verlauf ihrer Erkrankung eine Krankheitsprogression in Form von Rezidiven oder Fernmetastasen erleiden (Schritt 3c1).

Schritt 4: Summe der Schritte 3a, 3b1 und 3c1

Durch Summierung der Ergebnisse aus den Schritten 3a, 3b1 und 3c1 ergibt sich insgesamt eine Anzahl von 2790 bis 3033 Patientinnen und Patienten für Schritt 4.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit einer vorherigen platinbasierten Chemotherapie

Um den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer vorherigen platinbasierten Chemotherapie zu identifizieren, greift der pU zunächst auf die S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus“ [8] und auf die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zum Ösophaguskarzinom [9] zurück. Darin wird empfohlen, die Einleitung einer Erstlinientherapie abhängig vom Programmed Cell Death-Ligand 1(PD-L1)-Status auszurichten. Demnach wird für die Erstlinie bei Vorliegen einer erhöhten PD-L1-Expression – definiert über einen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 bzw. Tumor Proportion Score (TPS) $\geq 1\%$ – vorwiegend eine platinhaltige Kombinationschemotherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor empfohlen [8,9]. Hieraus schließt der pU, dass bei niedriger bzw. fehlender PD-L1-Expression oder aufgrund von Kontraindikationen eine konventionelle platinhaltige Chemotherapie verabreicht wird.

Auf dieser Basis operationalisiert der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten mit vorheriger platinbasierter Therapie über den Anteil derjenigen, die eine niedrige PD-L1-Expression (CPS < 10 und TPS $< 1\%$) aufweisen und für die damit eine Therapie mit einem Immuncheck-Inhibitor in der Erstlinie nicht infrage kommt. Die Anteile für Patientinnen und Patienten mit niedriger PD-L1-Expression entnimmt der pU aus Publikationen zu den Zulassungsstudien von Nivolumab (CheckMate 648) [10] und Pembrolizumab (KEYNOTE-590) [11]. Während Nivolumab (in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter

Kombinationschemotherapie oder mit Ipilimumab) für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ zugelassen ist [12], ist Pembrolizumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie in der Erstlinientherapie des nicht resezierbaren oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) angezeigt [13]. Der pU entnimmt der Publikation zu Pembrolizumab von Sun et al. (2021) [11], dass 45,1 % der Patientinnen und Patienten (247 von 548 mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus) in der Intention-to-treat(ITT)-Population zum Zeitpunkt der Baseline ein CPS < 10 aufwiesen. Der Publikation zu Nivolumab von Doki et al. (2022) [10] entnimmt er, dass 50,7 % der Patientinnen und Patienten mit bestimmbarem TPS-Status (492 von 970 mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus) in der ITT-Population zum Zeitpunkt der Baseline einen TPS $< 1\%$ aufwiesen.

Der pU überträgt die Spanne von 45,1 % bis 50,7 % auf die Patientenzahlen in Schritt 4 und ermittelt eine Anzahl von 1258 bis 1538 Patientinnen und Patienten mit platinhaltiger Chemotherapie.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten, für die eine Zweitlinientherapie geeignet ist

Der pU geht davon aus, dass Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Tislelizumab infrage kommt, für eine systemische antineoplastische Zweitlinientherapie geeignet sein müssen. Hierzu verweist der pU auf die Tragenden Gründe zu Nivolumab in einer vergleichbaren Indikation (Erwachsene mit nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie) [14] und entnimmt daraus, dass für 30 % bis 40 % der Patientinnen und Patienten eine Chemotherapie eine geeignete Therapieoption darstellt.

Übertragen auf die Spanne aus Schritt 6 ergeben sich 377 bis 615 Patientinnen und Patienten, die für eine Zweitlinientherapie geeignet sind.

Schritt 7: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU ermittelt einen GKV-Anteil von 87,8 % [15,16]. Übertragen auf die Anzahlen aus Schritt 7 ergeben sich 332 bis 540 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist seine Angabe zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unsicher. Die ausschlaggebenden Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt. Anschließend erfolgt eine Einordnung vor dem Hintergrund der Angaben aus einem früheren Verfahren.

Zu Schritt 1: prognostizierte Inzidenz des Ösophaguskarzinoms im Jahr 2024

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

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus legt der pU einen geschlechtsübergreifenden Anteil zugrunde. Aus einer Auswertung des ZfKD (Datenjahre 2019 bis 2020) lassen sich jedoch unterschiedliche geschlechtsspezifische Anteilswerte für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (unter Einbezug von unspezifischen Fällen oder ohne nähere Angaben) entnehmen [18].

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit einer lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Erkrankung

Um die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Erkrankung zu ermitteln greift der pU bei seinen Berechnungen auf die Anteilswerte der Stadienverteilung der ADT-Registeranalyse [4] aus dem Jahr 2020 zurück. Im Rahmen der Stadienverteilung bei Diagnose führt zunächst zu Unsicherheit, dass der Auswertung [4] keine Informationen dazu zu entnehmen sind, auf Basis welcher Kriterien die Patientinnen und Patienten in die Überlebenszeitanalyse eingeschlossen wurden. Dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ [3], den der pU für den vorherigen Schritt heranzieht, lassen sich neben geschlechtsspezifischen Anteilswerten, auch abweichende Angaben für die Stadienverteilung entnehmen. Einschränkend ist hierbei jedoch anzumerken, dass sich diese Angaben nicht spezifisch auf Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom beziehen und zudem – bezogen auf sämtliche Neuerkrankungen (inklusive Fälle mit fehlenden Angaben und Death-Certificate-Only-Fälle) – für einen relativ großen Anteil in der Auswertung keine Angabe zum UICC-Stadium vorliegt.

Zudem bleiben Patientinnen und Patienten im Rahmen der Herleitung des pU unberücksichtigt, die bereits im Vorjahr ein nicht resezierbares, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Plattenepithelkarzinom des Ösophagus aufwiesen und mit einer platinbasierten Chemotherapie behandelt wurden und die im Betrachtungsjahr für das zu bewertende Arzneimittel infrage kommen.

Zu Schritt 3b: Stadium III bei Diagnose mit einem nicht resezierbarem (3b1) oder resezierbarem (3b2) Tumor

Sowohl die Analyse von Schlesinger-Raab et al. [5] als auch die Auswertung von Daten des Krebsregisters Brandenburg/Berlin [6], die der pU für die Verteilung zwischen resezierbaren und nicht resezierbaren Tumoren innerhalb des Stadiums III heranzieht, sind mit Unsicherheiten versehen. Zunächst lässt sich – wie der pU auch korrekt adressiert – aus beiden Quellen nicht entnehmen, ob die Anteilswerte ausschließlich aus einer Patientengruppe gewonnen wurden, die sich bei Diagnose in Stadium III befunden haben. Außerdem beziehen sich beide Anteilswerte nicht ausschließlich auf Plattenepithelkarzinome des Ösophagus, sondern schließen weitere Tumorhistologien ein. Zudem wurden in der Auswertung der Daten des Krebsregisters Brandenburg/Berlin [6] Fälle aller Stadien (einschließlich unbekannter Stadien) und nicht nur Fälle im Stadium III berücksichtigt. Hinzukommend überträgt der pU die Anteilsspannen zu Schritt 3b1 und 3b2 so auf Schritt 3b, dass sich die entsprechenden unteren Grenzen bzw. oberen Grenzen zu einem Wert von kleiner bzw. größer als 100 % addieren lassen. Aus diesem Grund liegt die Summe der Spannen zu Schritt 3b1 und 3b2 in der unteren Grenze niedriger und in der oberen Grenze höher als die Angabe zu Schritt 3b.

Insgesamt geht die vom pU zugrunde gelegte Spanne mit Unsicherheit einher, die auch letztlich Auswirkungen auf die Verteilung der Patientinnen und Patienten im Schritt 3c haben kann.

Zu Schritt 3c: Stadium III bei Diagnose mit einem resezierbaren Tumor (3b2) und Stadium I und II bei Diagnose (3c) unter Berücksichtigung der Krankheitsprogression (3c1)

In der Publikation des TRM [7] wird darauf hingewiesen, dass die Häufigkeit der Progressionsereignisse aufgrund von Untererfassung unterschätzt sein kann. Zudem werden mit dem Anteilswert ausschließlich die 1. Progressionsereignisse erfasst. Progressionsereignisse, die im weiteren Krankheitsverlauf auftreten, werden nicht gezählt, sind aber für die Zielpopulation relevant. Außerdem bleibt unklar, ob alle Patientinnen und Patienten in ein für das Anwendungsgebiet relevantes Stadium progrediert sind. Schließlich besteht Unsicherheit dahin gehend, dass der Auswertung nicht zu entnehmen ist, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus ist. Insgesamt ist der Anteilswert mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit einer vorherigen platinbasierten Chemotherapie

Der pU geht davon aus, dass Tislelizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet nur für diejenigen Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation infrage kommt, bei denen keine erhöhte PD-L1-Expression (definiert über einen CPS ≥ 10 bzw. TPS $\geq 1\%$) und folglich keine vorherige Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorliegt. Sowohl der S3-Leitlinie [8] als auch den DGHO-Empfehlungen [9] ist in diesem Zuge zu entnehmen, dass bei nicht

Vorliegen einer PD-L1-Expression nach den oben genannten Kriterien eine Kombinationstherapie aus einem Platin-Derivat mit einem Fluoropyrimidin oder einem Taxan eingesetzt wird. Erst bei einer progredienten Erkrankung kommen Patientinnen und Patienten für eine Behandlung mit Tislelizumab grundsätzlich infrage [9]. Zudem ist der S3-Leitlinie zu entnehmen, dass bei Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und ausreichendem Allgemeinzustand nach einer vorangegangenen Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie eine Zweitlinientherapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor durchgeführt werden sollte, sofern zuvor keine Immuntherapie durchgeführt wurde [8]. Vor diesem Hintergrund ist das Vorgehen des pU nachvollziehbar.

Der pU geht auf Basis seiner Berechnung implizit davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression mit einem Immuncheckinhibitor behandelt werden. Der pU weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass beispielsweise aufgrund von Kontraindikationen oder Patientenwunsch nicht für alle Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression eine Erstlinientherapie geeignet ist. Gemäß DGHO-Empfehlung [9] sind für die Planung der Chemotherapie der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten und die vorliegenden Komorbiditäten, die Patientenpräferenz sowie die Toxizität der geplanten Therapie zu berücksichtigen. Für Patientinnen und Patienten mit vorliegender PD-L1-Expression stellt die Annahme, dass alle Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression mit einem Immuncheckinhibitor behandelt werden, einen Maximalansatz dar, der für die Obergrenze weitestgehend nachvollziehbar ist.

Die ermittelte Anteilsspanne des pU weist insgesamt Unsicherheiten auf. Zunächst sind bei der Berechnung des Patientenanteils aus der Publikation zu der Zulassungsstudie von Pembrolizumab auch solche mit unbestimmbarem oder fehlendem PD-L1-Status enthalten [11]. Schließlich ist darauf hinzuweisen, dass in beiden Studien [10,11] nur die Patientinnen und Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status(ECOG-PS) von 0 oder 1 eingeschlossen wurden. Demnach bleibt unklar, ob sich die entsprechenden Anteilswerte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen lassen bzw. abweichen.

Zu Schritt 6: Patientinnen und Patienten, für die eine Zweitlinientherapie geeignet ist

Der pU legt eine Anteilsspanne aus den Tragenden Gründen von Nivolumab zugrunde [14], welche im Rahmen des entsprechenden Stellungnahmeverfahrens von den Fachgesellschaften eingebracht wurde. Die Anteilsspanne wurde dabei mit Bezug auf eine Studie erwähnt, in der 30 % bis 40 % der Patientinnen und Patienten nach der Erstlinie mit Cisplatin/5-FU in der Zweitlinie behandelt wurden [19]. Zunächst ist unklar, ob sich die Anteilsspanne auf Patientinnen und Patienten ohne erhöhte PD-L1-Expression (definiert über einen CPS < 10 bzw. TPS < 1 %) im vorherigen Schritt übertragen lässt, da aus der Aussage in

den Tragenden Gründen [14] nicht eindeutig hervorgeht, anhand welcher Population die Anteilsspanne gewonnen wurde. Zudem ergibt sich Unsicherheit, weil sich die Aussage auf Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Status 0 bis 1 bezieht und unklar bleibt, ob sich die entsprechenden Anteilswerte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG ≥ 2 übertragen lassen bzw. abweichen. Insgesamt bleibt unklar, ob sich die Anteilsspanne auf die heutige Versorgungssituation übertragen lässt.

Abschließend ist darauf hinzuweisen, dass die Anteilsspanne nur den Anteil derjenigen mit tatsächlich erhaltener Zweitlinientherapie abbildet. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind auch diejenigen Patientinnen und Patienten relevant, die nach einer Erstlinientherapie einen Progress erleiden.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Mit Bezug auf vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus liegt ein früheres Verfahren in einem ähnlichen Anwendungsgebiet zu Nivolumab [14,20,21] vor. Nivolumab ist unter anderem als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert [12]. Die Patientenzahlen im vorliegenden Dossier (332 bis 540 Patientinnen und Patienten) liegen niedriger im Vergleich zu den Beschlusszahlen zu Nivolumab (eigene Berechnung auf Basis von Angaben des Beschlusses: 740 bis 2060 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation [21]). Im Verfahren zu Nivolumab wurde die GKV-Zielpopulation unabhängig von dem Vorliegen einer PD-L1 Expression hergeleitet und liegt deshalb höher. Darüber hinaus bestehen Unterschiede im Rahmen der Herleitung der Patientenzahlen zu Nivolumab [20].

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU schätzt die zukünftige Inzidenz und Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bis zum Jahr 2029. Dabei geht er analog zu seinem obigen Vorgehen zur Bestimmung der gegenwärtigen GKV-Zielpopulation vor (siehe Abschnitt II 1.3.1 und die dazugehörige Bewertung in Abschnitt II 1.3.2): Ausgehend vom Jahr 2024 ergibt die Schätzung des pU für das Jahr 2029 eine leichte Zunahme der Patientenzahlen. Konkret weist der pU für

die GKV-Zielpopulation im Jahr 2029 eine Anzahl von 342 bis 558 Patientinnen und Patienten aus. Hinsichtlich der leicht steigenden Inzidenz vermutet er, dass diese indirekt auf die Zunahme eines ungesunden Lebensstiles zurückzuführen sei, aber auch durch einen stetig größer werdenden Anteil älterer Menschen in der deutschen Bevölkerung bedingt ist. Insgesamt sei laut pU die Prognose mit Unsicherheit behaftet, da beispielsweise Weiterentwicklungen im Bereich der Diagnostik und bei den kurativen und palliativen Therapiemöglichkeiten zu einer früheren Erstdiagnose und einem verlängerten Gesamtüberleben beitragen können.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Tislelizumab	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie ^b	332–540	Insgesamt ist die Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde auf die Studienpopulation der Studie BGB-A317-302 abgestellt. Gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien umfasst die Studie ausschließlich Patientinnen und Patienten, die keine vorherige Therapie mit einem PD-1/PD-L1-Antikörper erhalten haben.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-1: Programmed Cell Death Protein-1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1, pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Nivolumab

Darüber hinaus macht der pU zusätzliche Angaben zu den folgenden Therapien:

- Docetaxel
- Paclitaxel
- Irinotecan

Die zusätzlichen Angaben des pU zu den o. g. Therapien werden nicht kommentiert, da sie nicht Bestandteil der benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.

II 2.1 Behandlungsdauer

Da sowohl für Tislelizumab als auch Nivolumab in den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Tislelizumab und Nivolumab sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen den Fachinformationen [1,12].

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Tislelizumab und Nivolumab entsprechen den Fachinformationen und sind plausibel [1,12].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Tislelizumab und Nivolumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2024 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Allerdings können sowohl für Tislelizumab als auch für Nivolumab gemäß den Fachinformationen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, wie beispielsweise für die

Infusionstherapie oder die regelmäßige Bestimmung verschiedener Parameter bzw. Organfunktionen [1,12].

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind (je applikationsfertiger Einheit) zum aktuellen Sachstand plausibel [22].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Tislelizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 76 874,24€. Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bleiben unberücksichtigt. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind (je applikationsfertiger Einheit) zum aktuellen Sachstand plausibel [22].

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Nivolumab sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bleiben unberücksichtigt. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind (je applikationsfertiger Einheit) zum aktuellen Sachstand plausibel [22].

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Tislelizumab	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie	75 134,24	0,00	1740,00	76 874,24	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bleiben unberücksichtigt. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind (je applikationsfertiger Einheit) zum aktuellen Sachstand plausibel [22].
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Nivolumab	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie	76 207,30	0,00	2610,00	78 817,30	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bleiben unberücksichtigt. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind (je applikationsfertiger Einheit) zum aktuellen Sachstand plausibel [22].
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass mit Bezug auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, die er in Abschnitt II 1.3 bestimmt, zu berücksichtigen sei, dass aufgrund von Patientenpräferenzen, Präferenzen der behandelnden Ärztin bzw. Arztes, Kontraindikationen und Therapieabbrüchen ggf. nicht alle Patientinnen und Patienten, für die eine Therapie mit Tislelizumab infrage kommt, auch tatsächlich mit Tislelizumab behandelt werden. Er liefert zudem Angaben zu Kontraindikationen und gibt an, dass die Behandlung mit Tislelizumab sowohl im stationären als auch ambulanten Bereich stattfindet. Abschließend gibt er an, dass eine belastbare Quantifizierung des Versorgungsanteils nicht möglich sei.

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

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

II 4 Literatur

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

1. BeiGene. Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 11.2024 [Zugriff: 15.01.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz zu C15: Fallzahlen für die Jahre 2016-2021 in Deutschland nach Geschlecht; letzte Aktualisierung: 05.09.2024 [online]. 2024 [Zugriff: 16.01.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
3. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg), Zentrum für Krebsregisterdaten (Hrsg) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin [online]. 2023. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2023/kid_2023_c15_speiseroehre.pdf?blob=publicationFile.
4. Hummel R. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020. Versorgungssituation beim Magen- und Ösophaguskarzinom [online]. 2020. URL: https://download.adt-netzwerk.com/8_qk_2020/8_boqk_2020_magen.pdf.
5. Schlesinger-Raab A, Werner J, Friess H et al. Age and Outcome in Gastrointestinal Cancers: A Population-Based Evaluation of Oesophageal, Gastric and Colorectal Cancer. *Visc Med* 2017; 33(4): 245-253. <https://doi.org/10.1159/000477104>.
6. Loew A, Gretschel S, Weylandt K et al. Ösophaguskarzinom in Brandenburg – Daten des Klinischen Krebsregisters zur Versorgungsrealität [online]. 2019. URL: https://kkrbb.de/wp-content/uploads/2022/04/2019_Gemeinsame_QK_S_Gretschel_O%CC%88sophaguskarzinom.pdf.
7. Tumorregister München. ICD-10 C15: Ösophaguskarzinom. Survival [online]. 2022. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC15_G-ICD-10-C15-Oesophaguskarzinom-Survival.pdf.
8. Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebshilfe, AWMF. S3-Leitlinie Ösophaguskarzinom: Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Version 4.0 - Dezember 2023, AWMF-Registernummer: 021-023OL [online]. 2023. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oesophaguskarzinom/Version_4/LL_%C3%96sophaguskarzinom_Langversion_4.0.pdf.

9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia Leitlinien Ösophaguskarzinom [online]. 2024. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html>.
10. Doki Y, Ajani JA, Kato K et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2022; 386(5): 449-462. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2111380>.
11. Sun J-M, Shen L, Shah MA et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 2021; 398(10302): 759-771. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01234-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01234-4).
12. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation OPDIVO 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Juni 2024 [online]. 2024. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/badc02e9-3231-4642-94b6-4bbab7891508.pdf>.
13. MSD Sharp & Dohme. Fachinformation: KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 10.2024 [Zugriff: 30.01.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, vorbehandelte Patienten) vom 1. Juli 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 09.06.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7657/2021-07-01_AM-RL-XII_Nivolumab_D-618_TrG.pdf.
15. Bundesgesundheitsministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte September 2024. Stand: 02. Oktober 2024. 2024.
16. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2024 [online]. 2024 [Zugriff: 21.10.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit#1346466>.
17. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage ICD-10 C15 [online]. 2024 [Zugriff: 21.10.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

18. Zentrum für Krebsregisterdaten. Speiseröhrenkrebs (Ösophaguskarzinom); ICD-10 C15; Stand 30.12.2024 [online]. 2024 [Zugriff: 03.01.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Speiseroehrenkrebs/speiseroehrenkrebs_node.html.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V; Wirkstoff Nivolumab (D-618); stenografisches Wortprotokoll [online]. 2021 [Zugriff: 29.01.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-635/2021-05-10_%20Wortprotokoll_Nivolumab_D-618.pdf.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Ösophaguskarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neues Anwendungsgebiet); Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-121_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, vorbehandelte Patienten) [online]. 2021 [Zugriff: 03.02.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4911/2021-07-01_AM-RL-XII_Nivolumab_D-618_BAnz.pdf.
22. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2024 [Zugriff: 04.02.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/anzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2024-10-15_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zum_Vertrag_Hilfstaxe_idF_34.EV.pdf.