

# Tislelizumab (Ösophaguskarzinom, fortgeschritten, Erstlinie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A 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: A24-129

Version: 1.0

Stand: 28.03.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1969

DOI: 10.60584/A24-129

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

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

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

20.12.2024

## Interne Projektnummer

A24-129

## DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-129>

## 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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tislelizumab (Ösophaguskarzinom, fortgeschritten, Erstlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-129>.

**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**

- Sarah Hardebeck
- Nadia Abu Rajab
- Claudia Kapp
- Prateek Mishra
- Mattea Patt
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi
- Pamela Wronski

# Inhaltsverzeichnis

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

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

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

Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von  $\geq 5$  % aufweisen.

### **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 (in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie) 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](http://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

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
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
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 E, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 E, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 E, 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

	<b>Seite</b>
I Tabellenverzeichnis .....	I.3
I Abkürzungsverzeichnis .....	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.10
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....	I.12
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	I.14
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.15
I 6 Literatur .....	I.16
I Anhang A Suchstrategien.....	I.17
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	I.18

# I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie .....	I.6
Tabelle 3: Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie .....	I.10
Tabelle 5: Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.15

# I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-FU	5-Fluorouracil
CPS	Combined Positive Score
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TAP	Tumour Area Positivity

## 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 (in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie) 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 in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, deren Tumore eine Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Expression mit einem Tumour Area Positivity (TAP)-Score von  $\geq 5\%$  aufweisen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.



Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie

Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b, c</sup>
Erstlinientherapie bei Erwachsenen mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore PD-L1 mit einem TAP-Score $\geq 5\%$ exprimieren und		
1	eine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ oder einen CPS $\geq 10$ aufweisen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie (Tumorzell-PD-L1-Expression <math>\geq 1\%</math>)</li> <li>oder</li> <li>▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Tumorzell-PD-L1-Expression <math>\geq 1\%</math>)</li> <li>oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie (CPS <math>\geq 10</math>)</li> </ul>
2	keine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und keinen CPS $\geq 10$ aufweisen	Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil <sup>d</sup>
<p>a. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA die Therapieentscheidung u. a. in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression der Tumore getroffen. Die PD-L1-Expression wird mit verschiedenen Methoden ermittelt, darunter die Tumorzell-PD-L1-Expression, der CPS oder der TAP-Score. Tislelizumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen für Patientinnen und Patienten mit einem TAP-Score <math>\geq 5\%</math>. Die vorliegende Aufteilung der Fragestellung gemäß G-BA richtet sich – entsprechend der Zulassungsmerkmale der zum Zeitpunkt der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Frage kommenden Wirkstoffe – nach der Tumorzell-PD-L1-Expression oder dem CPS.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht-resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.</p> <p>d. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TAP: Tumour Area Positivity</p>		

Der pU gibt zunächst an, der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu folgen. Allerdings weichen die Populationen in den Fragestellungen des pU von den Vorgaben des G-BA ab. Er ordnet

- Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von  $\geq 10\%$  (TAP-Score  $\geq 10\%$ ) der Fragestellung 1 und
- Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von  $\geq 5\%$  bis  $< 10\%$  (TAP-Score  $\geq 5\%$  bis  $< 10\%$ ) der Fragestellung 2 zu.

Der pU zieht nur den TAP-Score zur Bestimmung der PD-L1-Expression heran. Die Tumorzell-PD-L1-Expression und den CPS berücksichtigt der pU dabei nicht. Darüber hinaus benennt er

von den Vorgaben des G-BA abweichende Schwellenwerte des TAP-Scores (Fragestellung 1: TAP-Score  $\geq 10\%$ , Fragestellung 2: TAP-Score  $\geq 5\%$  bis  $< 10\%$ ). Der pU begründet sein Vorgehen nicht. Lediglich in Modul 3 E seines Dossiers findet sich die Angabe, dass der TAP-Score eine hohe Übereinstimmung mit dem CPS aufweise [2,3]. Ausführungen dazu, dass Patientinnen und Patienten mit einem TAP-Score  $\geq 5\%$  bis  $< 10\%$  keinen CPS  $\geq 10$  aufweisen, liegen im Dossier des pU nicht vor. Zu einer Übereinstimmung des TAP-Scores mit der Tumorzell-PD-L1-Expression legt der pU keine Informationen vor. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der Fragestellungen und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

### **Ergebnisse**

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde für beide Fragestellungen keine relevante Studie zum Vergleich von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit einem TAP-Score  $\geq 5\%$  und einer Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  oder einem CPS  $\geq 10$ ) ist dies in Übereinstimmung mit dem pU, der ebenfalls keine relevante Studie identifiziert hat.

Für Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit einem TAP-Score  $\geq 5\%$ , keiner Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  und keinem CPS  $\geq 10$ ) schließt der pU die Studie RATIONALE 306 [4] in seinen Studienpool ein. Er legt die Ergebnisse einer aus seiner Sicht relevanten Teilpopulation vor und zieht diese für die Bewertung heran. Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird nachfolgend begründet.

### **Studie RATIONALE 306**

Die Studie RATIONALE 306 ist eine doppelblinde, multizentrische und abgeschlossene RCT, in die Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score  $\geq 5\%$ ) in Erstlinienbehandlung eingeschlossen wurden. In der Studie wurde der Vergleich von Tislelizumab gegenüber Placebo jeweils in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie untersucht. Für die Chemotherapie standen folgende Therapieoptionen zur Auswahl: Platin (Cisplatin oder Oxaliplatin) + 5-FU, Platin (Cisplatin oder Oxaliplatin) + Capecitabin oder Platin (Cisplatin oder Oxaliplatin) + Paclitaxel. Die Zuteilung der Chemotherapie erfolgte nach Maßgabe des Arztes vor der Randomisierung. Insgesamt wurden 326 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm und 323 in den

Vergleichsarm der Studie randomisiert. Der primäre Endpunkt der Studie ist das Gesamtüberleben.

***Vom pU vorgelegte Teilpopulation nicht für die Nutzenbewertung geeignet***

Der pU legt Ergebnisse einer Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten vor, die mit Tislelizumab oder Placebo jeweils in Kombination mit Cisplatin + 5-FU behandelt wurden und einen TAP-Score von  $\geq 5\%$  bis  $< 10\%$  aufwiesen. Diese Teilpopulation umfasst 13 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 17 im Vergleichsarm.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Zum einen entspricht die Einschränkung der Teilpopulation auf einen TAP-Score von  $\geq 5\%$  bis  $< 10\%$  nicht der Vorgabe des G-BA (TAP-Score  $\geq 5\%$ , keine Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  und keinen CPS  $\geq 10$ ). Zum anderen wurde in der Studie RATIONALE 306 die PD-L1-Expression lediglich mit dem TAP-Score und nicht sowohl mit dem CPS und als auch mit der Tumorzell-PD-L1-Expression bestimmt. Vom pU erfolgt kein Nachweis, dass die von ihm vorgelegte Teilpopulation keine Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  und keinen CPS  $\geq 10$  aufweist und somit der Fragestellung 2 zuzuordnen wäre.

Daher kann die vom pU vorgelegte Teilpopulation der Studie RATIONALE 306 nicht für die Nutzenbewertung von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie herangezogen werden.

**Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie 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 in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie.

Tabelle 3: Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie –  
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Frage- stellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b, c</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinientherapie bei Erwachsenen mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore PD-L1 mit einem TAP-Score $\geq 5\%$ exprimieren und			
1	eine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ oder einen CPS $\geq 10$ aufweisen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie (Tumorzell-PD-L1-Expression <math>\geq 1\%</math>)</li> <li>oder</li> <li>▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Tumorzell-PD-L1-Expression <math>\geq 1\%</math>)</li> <li>oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie (CPS <math>\geq 10</math>)</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
2	keine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und keinen CPS $\geq 10$ aufweisen	Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil <sup>d</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA die Therapieentscheidung u. a. in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression der Tumore getroffen. Die PD-L1-Expression wird mit verschiedenen Methoden ermittelt, darunter die Tumorzell-PD-L1-Expression, der CPS oder der TAP-Score. Tislelizumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen für TAP-Score <math>\geq 5\%</math>. Die vorliegende Aufteilung der Fragestellung gemäß G-BA richtet sich – entsprechend der Zulassungsmerkmale der zum Zeitpunkt der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Frage kommenden Wirkstoffe – nach der Tumorzell-PD-L1-Expression oder dem CPS.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht-resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.</p> <p>d. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TAP: Tumour Area Positivity</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, deren Tumore eine Programmed Cell-Death Ligand 1 (PD-L1)-Expression mit einem Tumour Area Positivity (TAP)-Score von  $\geq 5\%$  aufweisen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie

Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b, c</sup>
Erstlinientherapie bei Erwachsenen mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore PD-L1 mit einem TAP-Score $\geq 5\%$ exprimieren und		
1	eine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ oder einen CPS $\geq 10$ aufweisen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie (Tumorzell-PD-L1-Expression <math>\geq 1\%</math>)</li> <li>oder</li> <li>▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Tumorzell-PD-L1-Expression <math>\geq 1\%</math>)</li> <li>oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie (CPS <math>\geq 10</math>)</li> </ul>
2	keine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und keinen CPS $\geq 10$ aufweisen	Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil <sup>d</sup>
<p>a. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA die Therapieentscheidung u. a. in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression der Tumore getroffen. Die PD-L1-Expression wird mit verschiedenen Methoden ermittelt, darunter die Tumorzell-PD-L1-Expression, der CPS oder der TAP-Score. Tislelizumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen für Patientinnen und Patienten mit einem TAP-Score <math>\geq 5\%</math>. Die vorliegende Aufteilung der Fragestellung gemäß G-BA richtet sich – entsprechend der Zulassungsmerkmale der zum Zeitpunkt der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Frage kommenden Wirkstoffe – nach der Tumorzell-PD-L1-Expression oder dem CPS.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht-resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.</p> <p>d. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TAP: Tumour Area Positivity</p>		

Der pU gibt zunächst an, der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu folgen. Allerdings weichen die Populationen in den Fragestellungen des pU von den Vorgaben des G-BA ab. Er ordnet

- Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von  $\geq 10\%$  (TAP-Score von  $\geq 10\%$ ) der Fragestellung 1 und
- Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von  $\geq 5\%$  bis  $< 10\%$  (TAP-Score von  $\geq 5\%$  bis  $< 10\%$ ) der Fragestellung 2 zu.

Der pU zieht nur den TAP-Score zur Bestimmung der PD-L1-Expression heran. Die Tumorzell-PD-L1-Expression und den CPS berücksichtigt der pU dabei nicht. Darüber hinaus benennt er von den Vorgaben des G-BA abweichende Schwellenwerte des TAP-Scores (Fragestellung 1: TAP-Score  $\geq 10\%$ , Fragestellung 2: TAP-Score  $\geq 5\%$  bis  $< 10\%$ ). Der pU begründet sein Vorgehen nicht. Lediglich in Modul 3 E seines Dossiers findet sich die Angabe, dass der TAP-Score eine hohe Übereinstimmung mit dem CPS aufweise [2,3]. Ausführungen dazu, dass Patientinnen und Patienten mit einem TAP-Score  $\geq 5\%$  bis  $< 10\%$  keinen CPS  $\geq 10$  aufweisen, liegen im Dossier des pU nicht vor. Zu einer Übereinstimmung des TAP-Scores mit der Tumorzell-PD-L1-Expression legt der pU keine Informationen vor.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Die Therapieentscheidung im vorliegenden Anwendungsgebiet ist abhängig von der PD-L1-Expression. Diese kann mit verschiedenen Methoden ermittelt werden, darunter durch die Tumorzell-PD-L1-Expression, dem CPS oder dem TAP-Score. Die Zulassung der verschiedenen Immun-Checkpoint-Inhibitoren ist im vorliegenden Anwendungsgebiet jeweils an eine dieser Methoden mit einem spezifischen Schwellenwert gekoppelt: Tislelizumab an den TAP-Score von  $\geq 5\%$ , Pembrolizumab an den CPS von  $\geq 10$  und Nivolumab an die Tumorzell-PD-L1-Expression von  $\geq 1\%$ . Diese verschiedenen Zulassungen spiegeln sich in den Fragestellungen und der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA wider.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der Fragestellungen und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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 für keine der beiden Fragestellungen eine relevante Studie zum Vergleich von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit einem TAP-Score  $\geq 5\%$  und einer Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  oder einem CPS  $\geq 10$ ) ist dies in Übereinstimmung mit dem pU, der ebenfalls keine relevante Studie identifiziert hat.

Für Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit einem TAP-Score  $\geq 5\%$ , keiner Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  und keinem CPS  $\geq 10$ ) schließt der pU die Studie RATIONALE 306 [4] in seinen Studienpool ein. Er legt die Ergebnisse einer aus seiner Sicht relevanten Teilpopulation vor und zieht diese für die Bewertung heran. Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird nachfolgend begründet.

#### **Studie RATIONALE 306**

Die Studie RATIONALE 306 ist eine doppelblinde, multizentrische und abgeschlossene RCT, in die Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score  $\geq 5\%$ ) in Erstlinienbehandlung eingeschlossen wurden. In der Studie wurde der Vergleich von Tislelizumab gegenüber Placebo jeweils in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie untersucht. Für die Chemotherapie standen folgende Therapieoptionen zur Auswahl: Platin (Cisplatin oder Oxaliplatin) + 5-FU, Platin (Cisplatin oder

Oxaliplatin) + Capecitabin oder Platin (Cisplatin oder Oxaliplatin) + Paclitaxel. Die Zuteilung der Chemotherapie erfolgte nach Maßgabe des Arztes vor der Randomisierung. Insgesamt wurden 326 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm und 323 in den Vergleichsarm der Studie randomisiert. Der primäre Endpunkt der Studie ist das Gesamtüberleben.

***Vom pU vorgelegte Teilpopulation nicht für die Nutzenbewertung geeignet***

Der pU legt Ergebnisse einer Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten vor, die mit Tislelizumab oder Placebo jeweils in Kombination mit Cisplatin + 5-FU behandelt wurden und einen TAP-Score von  $\geq 5\%$  bis  $< 10\%$  aufwiesen. Diese Teilpopulation umfasst 13 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 17 im Vergleichsarm. Nach den Angaben des pU in Modul 4 E wird durch den Zuschnitt der Teilpopulation die Randomisierung der Studie RATIONALE 306 gebrochen. Der pU begründet diese Einschätzung nicht.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Zum einen entspricht die Einschränkung der Teilpopulation auf einen TAP-Score von  $\geq 5\%$  bis  $< 10\%$  nicht der Vorgabe des G-BA (TAP-Score  $\geq 5\%$ , keine Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  und keinen CPS  $\geq 10$ ). Zum anderen wurde in der Studie RATIONALE 306 die PD-L1-Expression lediglich mit dem TAP-Score und nicht sowohl mit dem CPS als auch mit der Tumorzell-PD-L1-Expression bestimmt. Vom pU erfolgt kein Nachweis, dass die von ihm vorgelegte Teilpopulation keine Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  und keinen CPS  $\geq 10$  aufweist und somit der Fragestellung 2 zuzuordnen wäre.

Daher kann die vom pU vorgelegte Teilpopulation der Studie RATIONALE 306 nicht für die Nutzenbewertung von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie herangezogen werden.



#### **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab bei Erwachsenen mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore PD-L1 mit einem TAP-Score  $\geq 5\%$  exprimieren, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für beide Fragestellungen des G-BA kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie.

Tabelle 5: Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation <sup>a</sup>	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b, c</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinientherapie bei Erwachsenen mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore PD-L1 mit einem TAP-Score $\geq 5\%$ exprimieren und			
1	eine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ oder einen CPS $\geq 10$ aufweisen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie (Tumorzell-PD-L1-Expression <math>\geq 1\%</math>)</li> <li>oder</li> <li>▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Tumorzell-PD-L1-Expression <math>\geq 1\%</math>)</li> <li>oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie (CPS <math>\geq 10</math>)</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
2	keine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und keinen CPS $\geq 10$ aufweisen	Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil <sup>d</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA die Therapieentscheidung u. a. in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression der Tumore getroffen. Die PD-L1-Expression wird mit verschiedenen Methoden ermittelt, darunter die Tumorzell-PD-L1-Expression, der CPS oder der TAP-Score. Tislelizumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen für TAP-Score <math>\geq 5\%</math>. Die vorliegende Aufteilung der Fragestellung gemäß G-BA richtet sich – entsprechend der Zulassungsmerkmale der zum Zeitpunkt der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Frage kommenden Wirkstoffe – nach der Tumorzell-PD-L1-Expression oder dem CPS.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht-resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.</p> <p>d. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TAP: Tumour Area Positivity</p>			

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in der Erstlinienbehandlung mit einer PD-L1-Expression  $\geq 5\%$  bis  $< 10\%$  einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. 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. *Diagn Pathol* 2023; 18(1): 48. <https://doi.org/10.1186/s13000-023-01318-8>.
3. Shu Y, Wang J, Chen Z et al. Concordance among three programmed death-ligand 1 (PD-L1) scoring methods and their association with clinical outcomes of tislelizumab monotherapy in esophageal squamous cell carcinoma. San Francisco, California: ASCO GI; 2024.
4. Xu J, Kato K, Raymond E et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-306): a global, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2023; 24(5): 483-495. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(23\)00108-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(23)00108-0).

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### **Suche zu Tislelizumab**

##### **1. ClinicalTrials.gov**

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

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

<b>Suchstrategie</b>
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

<b>Suchstrategie</b>
(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)

<b>Suchstrategie</b>
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, in Kombination mit einer Chemotherapie. Die Patienten sollen mit Tevimbra® bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität behandelt werden. Es wird keine Dosisreduzierung von Tevimbra® als Monotherapie oder in der Kombinationstherapie empfohlen. Beim Auftreten bestimmter immunvermittelter Nebenwirkungen, soll Tevimbra® ausgesetzt oder abgesetzt werden (Tabelle 1-13).*

Tabelle 1-13: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für Tevimbra®

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

<b>Immunvermittelte Nebenwirkung</b>	<b>Schweregrad<sup>1</sup></b>	<b>Behandlungsmodifikation für Tevimbra<sup>®</sup></b>
Kolitis	Grad 2 oder 3	Aussetzen <sup>2,3</sup>
	Wiederkehrender Grad 3; Grad 4	Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>
Myositis/Rhabdomyolyse	Grad 2 oder 3	Aussetzen <sup>2,3</sup>
	Wiederkehrender Grad 3; Grad 4	Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>
Hypothyreose	Grad 2, 3 oder 4	Eine Hypothyreose kann ohne Behandlungsunterbrechung mit einer Substitutionstherapie behandelt werden.
Hyperthyreose	Grad 3 oder 4	Aussetzen <sup>2</sup> Bei Grad 3 oder 4, der sich auf einen Grad $\leq 2$ verbessert hat und mit einer Thyreostatika-Therapie kontrolliert wird, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra <sup>®</sup> 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 <sup>3</sup> Bei Grad 3 oder 4, der sich auf einen Grad $\leq 2$ verbessert hat und mit HRT kontrolliert wird, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra <sup>®</sup> nach Ausschleichen des Kortikosteroids in Betracht gezogen werden. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden. <sup>3</sup>
Hypophysitis	Grad 2	Erwägen Sie, die Behandlung so lange auszusetzen, bis sie durch eine HRT kontrolliert wird.

<b>Immunvermittelte Nebenwirkung</b>	<b>Schweregrad<sup>1</sup></b>	<b>Behandlungsmodifikation für Tevimbra®</b>
	Grad 3 oder 4	Aussetzen <sup>2,3</sup> Bei Grad 3 oder 4, der sich auf einen Grad $\leq 2$ verbessert hat und mit einer HRT kontrolliert wird, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra® nach Ausschleichen des Kortikosteroids in Betracht gezogen werden. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden. <sup>3</sup>
Diabetes mellitus Typ 1	Diabetes mellitus Typ 1 mit Hyperglykämie Grad $\geq 3$ (Glukose $> 250$ mg/dl oder $> 13,9$ mmol/l) oder mit Ketoazidose assoziiert	Aussetzen Bei Grad 3 oder 4, der sich unter einer Insulintherapie auf einen Grad $\leq 2$ verbessert hat, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra® in Betracht gezogen werden, sobald der Stoffwechsel unter Kontrolle ist. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden.
Nephritis mit Nierenfunktionsstörung	Grad 2 (Kreatinin $> 1,5$ bis $3 \times$ Baseline oder $> 1,5$ bis $3 \times$ ULN)	Aussetzen <sup>2,3</sup>
	Grad 3 (Kreatinin $> 3 \times$ Baseline oder $> 3$ bis $6 \times$ ULN) oder Grad 4 (Kreatinin $> 6 \times$ ULN)	Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>
Myokarditis	Grad 2, 3 oder 4	Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>
Neurologische Toxizitäten	Grad 2	Aussetzen <sup>2,3</sup>
	Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>
Pankreatitis	Pankreatitis des Grades 3 oder erhöhte Serumamylase- oder Lipasewerte des Grades 3 oder 4 ( $> 2 \times$ ULN)	Aussetzen <sup>2,3</sup>
	Grad 4	Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 3	Aussetzen <sup>2,3</sup>
	Wiederkehrender Grad 3; Grad 4	Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>
<b>Andere Nebenwirkungen</b>		
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Grad 1	Erwägen Sie eine Prämedikation zur Prophylaxe von nachfolgenden Infusionsreaktionen. Verlangsamen Sie die Infusionsgeschwindigkeit um 50 %.

<b>Immunvermittelte Nebenwirkung</b>	<b>Schweregrad<sup>1</sup></b>	<b>Behandlungsmodifikation für Tevimbra®</b>
	Grad 2	Unterbrechen Sie die Infusion. Bei vollständigem Abklingen oder Rückgang auf Grad 1 die Infusion wieder fortsetzen und die Infusionsgeschwindigkeit um 50 % verringern.
	Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen
<p>ALT = Alanin-Aminotransferase, AST = Aspartat-Aminotransferase, HRT = Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy), SJS = Stevens-Johnson-Syndrom, TEN = Toxische epidermale Nekrolyse, ULN = Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)</p> <p><sup>1</sup> Die Schweregrade der Toxizität entsprechen den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0 (NCI-CTCAE v4.0). Der Grad der Hypophysitis entspricht NCI-CTCAE v5.0.</p> <p><sup>2</sup> Wiederaufnahme bei Patienten mit vollständigem oder teilweisem Abklingen (Grad 0 bis 1) nach Ausschleichen des Kortikosteroids über mindestens einen Monat. Dauerhaft absetzen, wenn innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Kortikosteroidgabe kein vollständiges oder teilweises Abklingen erreicht wird oder Prednison innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Kortikosteroidgabe nicht auf <math>\leq 10</math> mg/Tag (oder ein Äquivalent) reduziert werden kann.</p> <p><sup>3</sup> Empfohlen wird eine Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder ein Äquivalent, gefolgt von einem stufenweisen Ausschleichen auf <math>\leq 10</math> 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  $\geq 65$  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 % Versagens-rate). 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
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 E, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.7</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.7</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.12
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.17
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.17
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.18
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 E, Abschnitt 3.3)....</b>	<b>II.19</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.19</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.20</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>II.21</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.22</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.22</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.24</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.28</b>
<b>II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen .....</b>	<b>II.29</b>
<b>II 4 Literatur.....</b>	<b>II.30</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.18
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.24

## II Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.8

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
CPS	Combined Positive Score
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
5-FU	5-Fluorouracil
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)
KOF	Körperoberfläche
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand-1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
TAP	Tumour Area Positivity
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 E, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 E (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 in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei erwachsenen Patientinnen und Patienten angewendet, deren Tumore eine Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression mit einem Tumour-Area-Positivity(TAP)-Score von  $\geq 5\%$  aufweisen.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in

- Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore PD-L1 mit einem TAP-Score  $\geq 5\%$  exprimieren und eine Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  oder einen Combined Positive Score (CPS)  $\geq 10$  aufweisen; Erstlinientherapie (Fragestellung 1) und
- Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore PD-L1 mit einem TAP-Score  $\geq 5\%$  exprimieren und keine Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  und keinen CPS  $\geq 10$  aufweisen; Erstlinientherapie (Fragestellung 2).

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA die Therapieentscheidung u. a. in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression der Tumore getroffen. Die PD-L1-Expression wird mit verschiedenen Methoden ermittelt, darunter die Tumorzell-PD-L1-Expression, der CPS oder der TAP-Score. Tislelizumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen für TAP-Score  $\geq 5\%$ . Die vorliegende Aufteilung der Fragestellung gemäß G-BA richtet sich – entsprechend der Zulassungsmerkmale der zum Zeitpunkt der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Frage kommenden Wirkstoffe – nach der Tumorzell-PD-L1-Expression oder dem CPS.

Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.

## **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

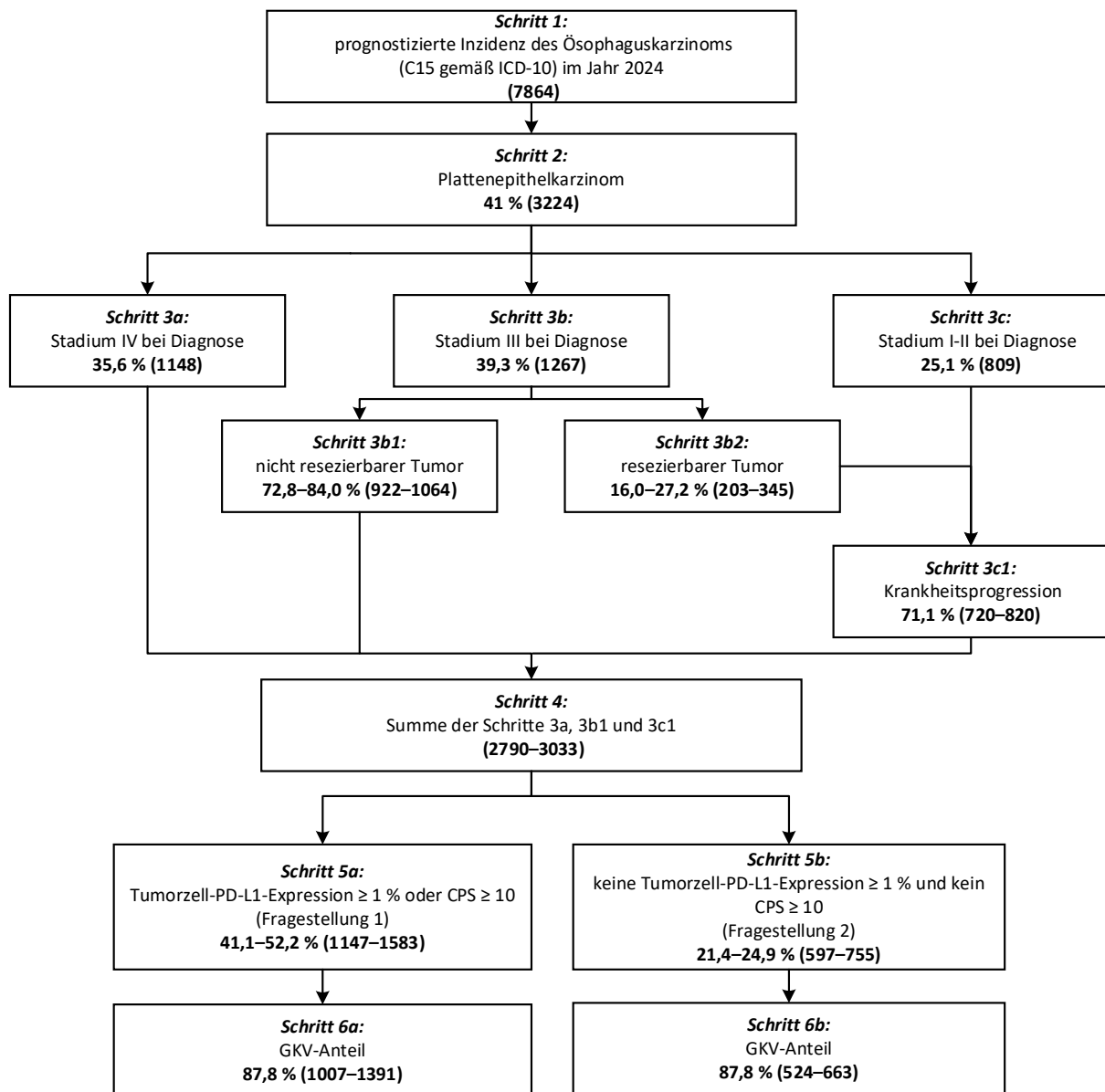
Laut pU liegt das therapeutische Ziel in der vorliegenden palliativen Behandlungssituation neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens vor allem in der Linderung der Krankheitssymptome, dem Hinauszögern weiterer Symptome sowie der bestmöglichen Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. 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.

CPS: Combined Positive Score; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, PD-L1: Programmed Cell Death Ligand-1; 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, bei denen im Stadium III bei Diagnose eine nicht resezierbare Erkrankung vorliegt (Schritt 3b1) oder die aus frühen Krankheitsstadien (Stadium 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 ADT-Registeranalyse [4] berechnet hat. Daraus bildet er die Summe (25,1 %) und ermittelt 809 Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom im Stadium I oder II bei Diagnose (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: Aufteilung der Zielpopulation in Fragestellung 1 und 2**

##### ***Schritt 5a: Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression $\geq 1$ % oder einem CPS $\geq 10$ (Fragestellung 1)***

Der pU operationalisiert die vom G-BA formulierte Fragestellung 1 als Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression, die er über einen TAP-Score  $\geq 10$  % oder einen CPS  $\geq 10$  definiert. Anteilswerte hierfür gewinnt er zum einen für die Untergrenze aus einer Ergebnispräsentation zu seiner Zulassungsstudie RATIONALE 306 von Raymond et al (2024) [8]. Zum anderen zieht er für die Obergrenze Angaben aus einer Publikation von Sun et al. (2021) [9] zur Zulassungsstudie KEYNOTE-590 zu dem Wirkstoff Pembrolizumab (Anwendungsgebiet: Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren CPS  $\geq 10$  [10]) heran. In der Präsentation von Raymond et al. [8] wiesen 41,1 % von 542 Patientinnen und Patienten mit auswertbarem TAP-Score einen TAP-Score  $\geq 10$  % auf. Für die obere Grenze entnimmt der pU der Publikation von Sun et al. [9], dass der Anteil für Patientinnen und Patienten mit CPS  $\geq 10$  bei 52,2 % liegt.

Bei Übertragung der Anteilsspanne von 41,1 % bis 52,2 % auf die Anzahl in Schritt 4, ergibt sich für Fragestellung 1 eine Anzahl von 1147 bis 1583 Patientinnen und Patienten.

### **Schritt 5b: Patientinnen und Patienten mit keiner Tumorzell-PD-L1 Expression $\geq 1$ % und keinem CPS $\geq 10$ (Fragestellung 2)**

Die vom G-BA formulierte Fragestellung 2 operationalisiert der pU als Patientengruppe, bei der die PD-L1-Expression definiert ist als TAP-Score  $\geq 5$  % bis  $< 10$  % bzw. als CPS  $\geq 5$  bis  $< 10$ . Hierfür greift er erneut auf die Ergebnispräsentation von Raymond et al. [8] mit Ergebnissen aus der Zulassungsstudie RATIONALE 306 zurück. Zunächst entnimmt er der Ergebnispräsentation, dass von den 542 Patientinnen und Patienten mit auswertbarem TAP-Score, 24,9 % einen TAP-Score  $\geq 5$  % bis  $< 10$  % aufwiesen. Zudem lässt sich der Quelle eine weitere Analyse von 537 Patientinnen und Patienten entnehmen, bei denen post hoc der CPS-Status bestimmt wurde. Hieraus berechnet der pU einen Anteilswert von 21,4 % für diejenigen Patientinnen und Patienten, bei denen der CPS  $\geq 5$  bis  $< 10$  lag.

Der pU bildet eine Spanne von 21,4 % bis 24,9 %, die – übertragen auf die Anzahl in Schritt 4 – eine Anzahl von 597 bis 755 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2 ergibt.

### **Schritte 6a und 6b: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU ermittelt unter Zugrundelegung eines erwarteten GKV-Anteils in Höhe von 87,8 % [11,12] eine Anzahl von

- 1007 bis 1391 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1 und
- 524 bis 663 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 2.

### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt sind die Angaben zu der Anzahl 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 früheren Verfahren zu Fragestellung 1.

### **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 [13]. 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 [14].

### **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.

### ***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 des Ösophagus 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 5a: Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1$  % oder einem CPS  $\geq 10$  (Fragestellung 1)***

Der pU greift auf eine Publikation mit Ergebnissen zu seiner Zulassungsstudie RATIONALE 306 [8] und auf eine Publikation zur Zulassungsstudie KEYNOTE-590 zum Wirkstoff Pembrolizumab [9] zurück und entnimmt diesen jeweils den Anteil der Patientinnen und Patienten mit TAP-Score  $\geq 10$  % bzw. CPS  $\geq 10$ . Gemäß der Formulierung des G-BA sollen Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 allerdings entweder eine Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1$  % oder einem CPS  $\geq 10$  aufweisen. Das Anwendungsgebiet für Tislelizumab operationalisiert zudem das Vorliegen einer PD-L1-Expression über den TAP-Score  $\geq 5$  % [1]. Der pU berücksichtigt den Schwellenwert für die Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1$  % nicht und beschreibt in seinen Ausführungen auch nicht, inwieweit die Tumorzell-PD-L1-Expression und der von ihm stattdessen verwendete TAP-Score miteinander vergleichbar sind. Er stellt aber auf Grundlage von 2 Studien [15,16] dar, dass eine hohe Konkordanz zwischen TAP-Score und dem CPS vorliegt. Dadurch, dass der pU keine Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1$  % macht, bleibt unklar, bei wie vielen Patientinnen und Patienten nur eine Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1$  % vorliegt. Unter der Annahme, dass keine vollständige Vergleichbarkeit der beiden Kriterien besteht und grundsätzlich die Erfüllung 1 der beiden Kriterien ausreicht, um in Fragestellung 1 gezählt zu werden, können ggf. weitere Patientinnen und Patienten in dieser Fragestellung

unberücksichtigt bleiben, die eine Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  und einen TAP-Score  $\geq 5\%$  aufweisen.

Zusätzlich ist darauf hinzuweisen, dass nur die Patientinnen und Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 in den oben genannten Studien eingeschlossen wurden [8,9]. Demnach bleibt unklar, ob sich die entsprechenden Anteilswerte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS  $\geq 2$  übertragen lassen bzw. abweichen.

Die Anteilswerte der Patientinnen und Patienten in Fragestellung 1 sind insgesamt mit Unsicherheit behaftet.

### **Zu Schritt 5b: Patientinnen und Patienten mit keiner Tumorzell-PD-L1 Expression $\geq 1\%$ und keinem CPS $\geq 10$ (Fragestellung 2)**

Analog zu Fragestellung 1 berücksichtigt der pU im Rahmen seiner Anteilsgewinnung ausschließlich Angaben zum TAP-Score und CPS, die auf Basis von Angaben aus seiner Zulassungsstudie ermittelt wurden [8]. Nach den Ausführungen des G-BA darf weder eine Tumorzell-PD-L1 Expression  $\geq 1\%$  noch ein CPS  $\geq 10$  vorliegen. Es ist damit nicht abschließend bewertbar, ob durch die Nichtberücksichtigung einer Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  – und stattdessen ausschließlicher Berücksichtigung von TAP  $\geq 5\%$  bis  $< 10\%$  bzw. CPS  $\geq 5$  bis  $< 10$  – zu viele oder zu wenige Patientinnen und Patienten berücksichtigt wurden.

Abschließend wurden, wie bereits im obigen Abschnitt zu Fragestellung 1 beschrieben, nur die Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS  $\leq 1$  eingeschlossen [8], sodass unklar bleibt, ob sich die entsprechenden Anteilswerte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS  $\geq 2$  übertragen lassen bzw. abweichen. Insgesamt ist die Angabe zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 2 unsicher.

### **Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren**

Für das zu betrachtende Anwendungsgebiet liegen zumindest für die Erstlinientherapie lokal fortgeschrittener, nicht resezierbarer oder metastasierter Plattenepithelkarzinome des Ösophagus vergleichbare frühere Verfahren vor, auch wenn die PD-L1-Expression über den TAP-Score  $\geq 5\%$  bislang in keinem Verfahren zu berücksichtigen war. Die Einordnung der Patientenzahlen des vorliegenden Verfahrens erfolgt lediglich für Fragestellung 1 im Vergleich

- zu den Beschlusszahlen zum Nutzenbewertungsverfahren zu Pembrolizumab (Fragestellung a: Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1 exprimierenden Tumoren [CPS  $\geq 10$ ]; Erstlinientherapie) [17,18] und
- zu den Beschlusszahlen der beiden Nutzenbewertungsverfahren zu Nivolumab (in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie [19,20]) und in



Kombination mit Ipilimumab für Erwachsene mit einem fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$ ; Erstlinientherapie [21,22]).

Ein früheres Verfahren, dass in dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet keine Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  und kein CPS  $\geq 10$  (analog zur Formulierung der Fragestellung 2) aufweist, liegt nicht vor.

Gemäß dem Beschluss zu Pembrolizumab [18] ergeben sich ca. 170 bis 280 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, bei denen ein CPS  $\geq 10$  vorliegt. In den Beschlüssen zu Nivolumab [19,21] lässt sich jeweils eine Anzahl von ca. 920 bis 1580 Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  in der GKV-Zielpopulation entnehmen, die auf der gleichen Herleitung der Patientenzahlen basiert. Die im vorliegenden Verfahren identifizierte Anzahl für Fragestellung 1 liegt mit 1007 bis 1391 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation innerhalb der Spanne der Patientenzahlen aus den Beschlüssen zu Nivolumab und höher im Vergleich zu den Beschlusszahlen zu Pembrolizumab.

Die Patientenzahlen im Verfahren zu Pembrolizumab [23] stellen dabei eine Unterschätzung dar, da insbesondere progrediente Patientinnen und Patienten sowie diejenigen mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem Karzinom unberücksichtigt blieben.

Die maßgeblichen Unterschiede zwischen der Herleitung der Patientenzahlen in diesem Verfahren und den Verfahren zu Nivolumab liegen in folgenden Aspekten:

- einem geschlechtsübergreifenden Anteil für Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinom im vorliegenden Verfahren vs. geschlechtsspezifischer Angaben zur Plattenepithelhistologie in den Verfahren zu Nivolumab [24,25],
- einer zusätzlichen Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit einer systemischen Behandlung in der Erstlinientherapie in den Verfahren zu Nivolumab [24,25] und
- unterschiedlichen Kriterien für das Vorliegen einer PD-L1-Expression, gemessen über TAP-Score  $\geq 10\%$  und CPS  $\geq 10$  im vorliegenden Verfahren vs. Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  in den Verfahren zu Nivolumab [24,25].

Insgesamt liegt die neu vorgelegte Berechnung zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1 in einer vergleichbaren Größenordnung zu den Patientenzahlen aus den früheren Beschlüssen zu Nivolumab [19,21].

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung 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 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 der Fragestellung 1 eine Anzahl von 1039 bis 1435 Patientinnen und Patienten und für die Fragestellung 2 eine Anzahl von 541 bis 685 Patientinnen und Patienten im Jahr 2029 aus. Hinsichtlich der leicht steigenden Inzidenz vermutet der pU, 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 <sup>a</sup>	Kommentar
Tislelizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore PD-L1 mit einem TAP-Score $\geq 5\%$ <sup>b</sup> exprimieren und	1531–2054	Die Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.
	eine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ oder ein CPS $\geq 10$ aufweisen; Erstlinientherapie <sup>c</sup> (Fragestellung 1)	1007–1391	Die Angabe ist mit Unsicherheit behaftet. So bleibt u. a. unklar, ob nicht ggf. Patientinnen und Patienten in dieser Fragestellung unberücksichtigt bleiben, die eine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und einen TAP-Score von $\geq 5\%$ aufweisen.
	keine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und kein CPS $\geq 10$ aufweisen; Erstlinientherapie <sup>c</sup> (Fragestellung 2)	524–663	Die Angabe ist mit Unsicherheit behaftet. Es ist abschließend nicht bewertbar, ob durch die Nichtberücksichtigung einer Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$ und – stattdessen ausschließlicher Berücksichtigung von TAP $\geq 5\%$ bis $< 10\%$ bzw. CPS $\geq 5$ bis $< 10$ – zu viele Patientinnen und Patienten berücksichtigt oder nicht berücksichtigt wurden.
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.</p> <p>c. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA die Therapieentscheidung u. a. in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression der Tumore getroffen. Die PD-L1-Expression wird mit verschiedenen Methoden ermittelt, darunter die Tumorzell-PD-L1-Expression, der CPS oder der TAP-Score. Tislelizumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen für TAP-Score <math>\geq 5\%</math>. Die vorliegende Aufteilung der Fragestellung gemäß G-BA richtet sich – entsprechend der Zulassungsmerkmale der zum Zeitpunkt der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Frage kommenden Wirkstoffe – nach der Tumorzell-PD-L1-Expression oder dem CPS.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand-1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAP: Tumour Area Positivity</p>			

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

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

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien für die einzelnen Fragestellungen benannt:

- Fragestellung 1: Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore PD-L1 mit einem TAP-Score  $\geq 5\%$  exprimieren und eine Tumorzell-PD-L1 Expression  $\geq 1\%$  oder einen CPS  $\geq 10$  aufweisen; Erstlinientherapie:
  - Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$ ) oder
  - Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (nur für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression  $\geq 1\%$ )
  - Pembrolizumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einem CPS  $\geq 10$ )
- Fragestellung 2: Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore PD-L1 mit einem TAP-Score  $\geq 5\%$  exprimieren und die keine Tumorzell-PD-L1 Expression  $\geq 1\%$  und keinen CPS  $\geq 10$  aufweisen; Erstlinientherapie:
  - Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU)

Tislelizumab wird gemäß Fachinformation in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie angewendet [1]. Für die Kosten der platinbasierten Chemotherapie macht der pU Angaben zu einer Kombination mit Cisplatin und 5-FU. Für die Kosten der fluoropyrimidin- und platinbasierten Chemotherapie im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht der pU für die Kombinationen mit Nivolumab und Pembrolizumab (Fragestellung 1) ebenfalls Angaben zu Cisplatin und 5-FU.

### II 2.1 Behandlungsdauer

Sofern 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 bei allen Kombinationstherapien.

## **Zu bewertende Therapie**

Für Tislelizumab entsprechen die Angaben des pU der Fachinformation [1]. Für den Behandlungsmodus der Kombinationspartner stützt er sich auf die Angaben in Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Tislelizumab [1].

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 1**

Für Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie sind Schemata in Abschnitt 5.1. der Fachinformation von Nivolumab genannt [26]. Dort findet sich für die Kombination mit Cisplatin und 5-FU das vom pU angesetzte Schema.

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab entsprechen den Fachinformationen [26,27]. Der pU stellt hierbei die Behandlungsdauer bei eine 2-wöchentlichen Gabe von Nivolumab dar, die in der Fachinformation aufgeführte und ebenfalls mögliche 3-wöchentliche Gabe berücksichtigt er nicht [26].

Für Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie weist der pU unter anderem auf die Tragenden Gründe des entsprechenden Verfahrens hin [17], in welchem die Kombination mit Cisplatin und 5-FU dargestellt ist. Diese lassen sich ebenfalls in Abschnitt 5.1. der Fachinformation von Pembrolizumab entnehmen [10], mit der Ausnahme, dass für Cisplatin eine maximale Anzahl von 6 Zyklen explizit genannt wird. Dies würde mit einer geringeren Anzahl an Behandlungstagen für Cisplatin einhergehen als bei einer Betrachtung über das gesamte Behandlungsjahr.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 2**

Für Cisplatin in Kombination mit 5-FU geht der pU in Übereinstimmung mit der Fachinformation von 5-FU [28] von 3-wöchentlichen Zyklen aus. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass gemäß der Fachinformation von Cisplatin auch 4-wöchentliche Wiederholungen im Rahmen einer Kombinationstherapie möglich sind [29,30]. Dies würde mit einer geringeren Anzahl an Behandlungstagen einhergehen als bei einer 3-wöchentlichen Wiederholung.

## **II 2.2 Verbrauch**

Der Verbrauch von Cisplatin und 5-FU richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) [28-30]. Der Verbrauch von Ipilimumab sowie von Nivolumab (in Kombination mit Ipilimumab beim 2-wöchigen Schema) richtet sich nach dem Körpergewicht [26,27]. Der pU legt für seine Berechnungen die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 (77,7 kg, 172,5 cm) [31] sowie die Du Bois-Formel [32] zugrunde (1,91 m<sup>2</sup> KOF). Dies ist nachvollziehbar.

### **Zu bewertende Therapie**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Tislelizumab und den dafür vom pU dargestellten Kombinationspartnern entsprechen der Fachinformation von Tislelizumab bzw. dem dortigen Abschnitt 5.1 [1].

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 1**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Nivolumab in Kombination mit Cisplatin und 5-FU als auch in Kombination mit Ipilimumab entsprechen der Fachinformation von Nivolumab einschließlich dem dortigen Abschnitt 5.1 [26,27]. Die Angaben des pU zum Verbrauch von Pembrolizumab und den dafür vom pU dargestellten Kombinationspartnern entsprechen den Angaben aus den Tragenden Gründen des früheren Verfahrens [17]. Hierbei ist allerdings darauf hinzuweisen, dass sich für Cisplatin im Rahmen dieser Kombinationstherapie ein geringerer Verbrauch ergeben kann, wenn eine geringere Anzahl an Behandlungszyklen zugrunde gelegt wird (siehe Abschnitt II 2.1).

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie der Fragestellung 2**

Der pU geht bei der Kombination mit Cisplatin und 5-FU im Rahmen der Fragestellung 2 pro Behandlungstag von einer Dosierung von 50 mg/m<sup>2</sup> bis 120 mg/m<sup>2</sup> KOF für Cisplatin und von 200 mg/m<sup>2</sup> bis 1000 mg/m<sup>2</sup> KOF für 5-FU aus. Die Angabe zu Cisplatin wird mit Bezug auf die Fachinformation lediglich im Rahmen der Monotherapie genannt, wohingegen laut Fachinformation die Dosis im Rahmen der Anwendung in einer Chemotherapie-Kombination entsprechend reduziert wird [29,30]. In diesem Zusammenhang lässt sich der Fachinformation eine übliche Dosis von 20 mg/m<sup>2</sup> oder mehr entnehmen [29,30], sodass sich eine geringere untere Grenze des Verbrauchs pro Behandlungstag ergeben würde. Die Angabe zu 5-FU entspricht der Dosierung pro Behandlungstag gemäß der Fachinformation von 5-FU [28] in der Kombination mit Cisplatin.

## **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Tislelizumab, Cisplatin, 5-FU, Nivolumab, Ipilimumab und Pembrolizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2024 wieder.

Für die Kosten von 5-FU zieht der pU den jeweiligen Festbetrag heran und berücksichtigt korrekt den Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags.

Für Cisplatin (in der Obergrenze der Kombination zu Tislelizumab + 5-FU und in den Kombinationen mit Nivolumab + 5-FU sowie mit Pembrolizumab + 5-FU) zieht der pU zur Erreichung der Zieldosis Durchstechflaschen verschiedener Hersteller heran. Bei Verwendung von Durchstechflaschen desselben Herstellers ergeben sich höhere Kosten. Zudem liegt für Cisplatin in der Kombination mit 5-FU (Fragestellung 2) im Rahmen der oberen Grenze eine

wirtschaftlichere Option vor, wenn für Cisplatin pro Behandlungstag 2 Durchstechflaschen zu je 100 mg und 1 Durchstechflasche zu je 50 mg statt 2 Durchstechflaschen zu je 100 mg und 3 Durchstechflaschen zu je 10 mg zugrunde gelegt werden.

Abschließend lassen sich für sämtliche Kombinationen, in denen 5-FU enthalten ist (mit Ausnahme der unteren Grenze der Fragestellung 2) geringere Kosten für 5-FU ermitteln, wenn Durchstechflaschen zu je 2500 mg zugrunde gelegt werden.

## **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind überwiegend nachvollziehbar.

Für Kombinationstherapien, die Cisplatin umfassen, setzt der pU Kosten für die Hydratation und forcierte Diurese an, die aufgrund der Anwendung von Cisplatin erforderlich sind [29,30]. Dies ist größtenteils nachvollziehbar. Dabei ist für die Kombination von Cisplatin mit 5-FU (Fragestellung 2) und für die untere Grenze der Kombination mit Tislelizumab + 5-FU darauf hinzuweisen, dass gemäß der Fachinformation [29,30] die Anwendung mit Mannitol erfolgen kann, wenn die Harnausscheidung nach der Hydrierung bei weniger als 100 ml bis 200 ml pro Stunde liegt. Die Anwendung mit Mannitol ist erforderlich, wenn die Cisplatinosis bei über 60 mg/m<sup>2</sup> KOF liegt [29].

Für sämtliche Kombinationstherapien könnten gemäß den Fachinformationen weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, wie beispielsweise die Infusionstherapie oder die regelmäßige Bestimmung verschiedener Parameter bzw. Organfunktionen [1,10,26-30].

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfsstaxe sind (je applikationsfertiger Einheit) zum aktuellen Sachstand plausibel [33]. Für Nivolumab (in Kombination mit Cisplatin und 5-FU) ist für die untere Grenze der Kostenberechnung der Hilfsstaxe darauf hinzuweisen, dass er zwar die korrekten Kosten je applikationsfertiger Einheit darstellt, allerdings in Summe bezogen auf das gesamte Jahr abweichende Kosten ermittelt, wodurch letztlich die Kosten der Hilfsstaxe von Nivolumab für die untere Grenze unterschätzt sind.

## **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten für Tislelizumab in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II.24. Sie bestehen – mit Ausnahme von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab – aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfsstaxe. Für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab bestehen die Jahrestherapiekosten aus Arzneimittelkosten und Kosten gemäß Hilfsstaxe.

Hinsichtlich der vom pU angegebenen Arzneimittelkosten ergeben sich ausgehend von einer Behandlung über das gesamte Jahr sowie unter Annahme der vom pU veranschlagten Behandlungsschemata folgende Bewertungen:

- Für Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie und für Nivolumab bzw. Pembrolizumab in Kombination mit platin- und fluoropyrimidinbasierter Chemotherapie sind die Arzneimittelkosten für den jeweiligen vom pU veranschlagten Behandlungsmodus aufgrund eines wirtschaftlicheren Präparats für 5-FU überschätzt. Für die Kombinationstherapie mit Pembrolizumab können die Kosten zusätzlich niedriger liegen, wenn eine geringere Anzahl an Behandlungszyklen für Cisplatin zugrunde gelegt wird (siehe Abschnitt II 2.1).
- Die Arzneimittelkosten zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sind plausibel.
- Die Arzneimittelkosten zu Cisplatin in Kombination mit 5-FU bei Fragestellung 2 sind für den vom pU veranschlagten Behandlungsmodus in der unteren Grenze plausibel und in der oberen Grenze aufgrund eines wirtschaftlicheren Präparats für 5-FU überschätzt.

Es können für sämtliche Kombinationstherapien weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind (je applikationsfertiger Einheit) zum aktuellen Sachstand plausibel [33]. Für Nivolumab (in Kombination mit Cisplatin und 5-FU) sind die Kosten der Hilfstaxe für die untere Grenze insgesamt unterschätzt (siehe Abschnitt II 2.4).



## 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 (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertende Therapie</b>						
Tislelizumab + Cisplatin + 5-FU	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore PD-L1 mit einem TAP-Score $\geq$ 5% exprimieren	79 387,67– 79 838,16	269,18– 324,34	12 180,00	91 836,85– 92 342,50	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind aufgrund eines wirtschaftlicheren Präparats für 5-FU überschätzt. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind (je applikationsfertiger Einheit) zum aktuellen Sachstand plausibel [33].

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Nivolumab <sup>b</sup> + Cisplatin + 5-FU	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ oder einem CPS $\geq 10$ ; Erstlinientherapie (Fragestellung 1)	79 429,74– 79 721,72	201,11– 242,32	7930,00– 10 410,00	87 560,85– 90 374,04	Die Arzneimittelkosten sind aufgrund eines wirtschaftlicheren Präparats für 5-FU überschätzt. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind (je applikationsfertiger Einheit) zum aktuellen Sachstand plausibel [33], allerdings bei der Berechnung der Kosten pro Jahr in der unteren Grenze unterschätzt (siehe Abschnitt II 2.4).
Nivolumab <sup>b</sup> + Ipilimumab		133 475,05	0,00	2610,00– 3480,00	136 085,05– 136 955,05	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind (je applikationsfertiger Einheit) zum aktuellen Sachstand plausibel [33].

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Pembrolizumab <sup>c</sup> + Cisplatin + 5-FU		94 755,88	269,18– 324,34	11 310,00– 12 180,00	106 335,05– 107 260,21	Die Arzneimittelkosten sind aufgrund eines wirtschaftlicheren Präparats für 5-FU überschätzt. Die Arzneimittelkosten können zusätzlich niedriger liegen, wenn eine geringere Anzahl an Behandlungszyklen für Cisplatin zugrunde gelegt wird (siehe Abschnitt II 2.1). Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind (je applikationsfertiger Einheit) zum aktuellen Sachstand plausibel [33].
Cisplatin + 5-FU	Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, die keine Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und keinen CPS $\geq 10$ aufweisen; Erstlinientherapie (Fragestellung 2) <sup>d</sup>	2281,84– 5762,36	269,18– 324,34	10 440,00	12 991,01– 16 526,69	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind für den vom pU veranschlagten Behandlungsmodus in der unteren Grenze plausibel und in der oberen Grenze aufgrund eines wirtschaftlicheren Präparats für 5-FU überschätzt. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt werden. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind (je applikationsfertiger Einheit) zum aktuellen Sachstand plausibel [33].

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<p>a. Angaben des pU  b. nur für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression <math>\geq 1\%</math>  c. nur für Patientinnen und Patienten mit einem CPS <math>\geq 10</math>  d. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAP: Tumour Area Positivity</p>						

## II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass mit Bezug auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die er entsprechend der Fragestellungen 1 und 2 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](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 [Zugriff: 18.01.2024]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2023/kid\\_2023\\_c15\\_speiseroehre.pdf?blob=publicationFile](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. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren; 2020.
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://kkrb.de/wp-content/uploads/2022/04/2019\\_Gemeinsame\\_QK\\_S\\_Gretschel\\_O%CC%88sophaguskarzinom.pdf](https://kkrb.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](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC15_G-ICD-10-C15-Oesophaguskarzinom-Survival.pdf).
8. Raymond E, Xu J, Kato K et al. Tislelizumab (TIS) + chemotherapy (CT) vs placebo (PBO) + CT in locally advanced unresectable or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) - PD-L1 Biomarker Analysis from RATIONALE-306. *ESMO Gastrointestinal Cancers*; 2024.

9. Sun JM, 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).
10. Merck Sharp Dohme. Fachinformation KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: August 2024). 2024.
11. Bundesgesundheitsministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte September 2024. Stand: 02. Oktober 2024 [online]. 2024. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_Januar\\_bis\\_April\\_2024\\_.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_April_2024_.pdf).
12. 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>.
13. 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](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
14. 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](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Speiseroehrenkrebs/speiseroehrenkrebs_node.html).
15. Liu C, Fang F, Kong Y et al. 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. *Diagn Pathol* 2023; 18(1): 48. <https://doi.org/10.1186/s13000-023-01318-8>.
16. Shu Y, Wang J, Chen Z et al. Concordance among three programmed death-ligand 1 (PD-L1) scoring methods and their association with clinical outcomes of tislelizumab monotherapy in esophageal squamous cell carcinoma. San Francisco, California: ASCO GI; 2024.



17. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 (Neues Anwendungsgebiet: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression  $\geq 10$  (CPS), Erstlinie, Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie) vom 5. Mai 2022. 2022.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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: Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression  $\geq 10$  (CPS), Erstlinie, Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie) [online]. 2022 [Zugriff: 05.02.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5419/2022-05-05\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D-751\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5419/2022-05-05_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-751_BAnz.pdf).

19. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, PD-L1-Expression  $\geq 1$  %, Erstlinie, Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie) [online]. 2022 [Zugriff: 05.02.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5663/2022-10-20\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_D-822\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5663/2022-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_D-822_BAnz.pdf).

20. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, PD-L1-Expression  $\geq 1$  %, Erstlinie, Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie) [online]. 2022 [Zugriff: 05.02.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8900/2022-10-20\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_D-822\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8900/2022-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_D-822_TrG.pdf).

21. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, PD-L1-Expression  $\geq 1$  %, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab) [online]. 2022 [Zugriff: 05.02.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5664/2022-10-20\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_D-823\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5664/2022-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_D-823_BAnz.pdf).

22. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, PD-L1-Expression  $\geq 1$  %, Erstlinie, Kombination mit Ipilimumab) [online]. 2022 [Zugriff: 05.02.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8901/2022-10-20\\_AM-RL-XII\\_Nivolumab\\_D-823\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8901/2022-10-20_AM-RL-XII_Nivolumab_D-823_TrG.pdf).
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (Karzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-144\\_pembrolizumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-144_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf).
24. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (OPDIVO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 07.03.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/831/#dossier>.
25. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (OPDIVO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 07.03.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/832/#dossier>.
26. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Juni 2024). 2024.
27. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Juni 2024). 2024.
28. Accord Healthcare. Fachinformation Fluorouracil Accord 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung (Stand: Januar 2024). 2024.
29. Accord Healthcare. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: April 2023). 2023.
30. Hexal. Fachinformation Cisplatin NeoCorp 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Juni 2023). 2023.
31. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
32. Du Bois D, Du Bois EF. Clinical Calorimetry Tenth Paper. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Intern Med (Chic) 1916; XVII(6\_2): 863-871. <https://doi.org/10.1001/archinte.1916.00080130010002>.

33. 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/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2024-10-](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2024-10-)

[15 Rechtlich unverbindliche Lesefassung Anlage 3 zum Vertrag Hilfstaxe idF 34.EV.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2024-10-15_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zum_Vertrag_Hilfstaxe_idF_34.EV.pdf).