Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Tislelizumab (Neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, PD-L1-Expression TAP-Score ≥ 5 %, Erstlinie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie)

Vom 18. Juni 2025

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss ... 3
1. Rechtsgrundlage ... 3
2. Eckpunkte der Entscheidung ... 3
3. Bürokratiekostenermittlung ... 25
4. Verfahrensablauf ... 26
5. Beschluss ... 28
6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 38
B. Bewertungsverfahren ... 39
1. Bewertungsgrundlagen ... 39
2. Bewertungsentscheidung ... 39
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 39
2.2 Nutzenbewertung ... 39
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 40
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 41
2. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 45
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 46
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung ... 46

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens 48
5.1 Stellungnahme BeiGene Germany GmbH 48
5.2 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme 72
5.3 Stellungnahme LEO Pharma GmbH 77
5.4 Stellungnahme vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. 88
5.5 Stellungnahme Prof. Alexander Quaas, Institut für Pathologie, Uniklinik Köln 93
5.6 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) 98
D. Anlagen 104
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 104
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 119

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Tislelizumab (Tevimbra) wurde am 1. September 2024 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 25. November 2024 hat Tislelizumab die Zulassungserweiterung für die Anwendungsgebiete „Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression TAP ≥ 5, HER2-, Erstlinie, Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie“ und „Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, PD-L1-Expression TAP-Score ≥ 5 %, Erstlinie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie“ und „Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, nach Vortherapie“ erhalten. Die Zulassungserweiterung für die Anwendungsgebiete „Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nach Vortherapie“, „Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel“ und „Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nicht-plattenepithelial, PD-L1 Expression ≥ 50 %, Erstlinie,

Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie“ erfolgte am 8. Juli 2024. Die genannten Zulassungserweiterungen werden als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 20. Dezember 2024 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zu Tislelizumab mit dem Anwendungsgebiet „Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, PD-L1-Expression TAP-Score ≥ 5 %, Erstlinie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Tislelizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden[1] wurde in der Nutzenbewertung von Tislelizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tislelizumab (Tevimbra) gemäß Fachinformation

Tevimbra in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten OSCC bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % aufweisen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.06.2025):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

[1] Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a) Erwachsene mit einem nicht-resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % und zudem eine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % oder einen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie:

- Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1%)

oder

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (nur für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1%)

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einem Combined Positive Score (CPS) ≥ 10)

b) Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % aufweisen und zudem keine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % und keinen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie:

- Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

<u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u>

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie Arzneimittel mit den Wirkstoffen 5-Fluorouracil, Cisplatin, Mitomycin, Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie, Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie zugelassen.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht in Betracht. Der Einsatz der Strahlentherapie als supportive Therapieoption bleibt davon unberührt.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Pembrolizumab (Beschluss vom 5. Mai 2022)
- Nivolumab (Beschlüsse vom 20. Oktober 2022)

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), der Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) vor.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Mit der deutschen S3-Leitlinie[2] und der ASCO-Leitlinie[3] (Stand: Januar 2023) liegen zwei hochwertige Leitlinien vor. Die Therapieentscheidung in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus wird laut den Leitlinien wesentlich durch die Tumorzell-PD-L1-Expression bzw. den Combined Positive Score (CPS)-Wert bestimmt. Mit dem vorliegenden Anwendungsgebiet kommt ein weiter Score – der Tumor Area Positivity(TAP)-Score – zur Bestimmung der PD-L1-Expression im Tumorgewebe von Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus hinzu, der mit den bisher verwendeten Bestimmungsmethoden (Tumorzell-PD-L1-Expression bzw. CPS) nicht gänzlich vergleichbar ist. Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus der in Betracht kommenden Arzneimittel wird für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in zwei Teilpopulationen in Abhängigkeit von den bisher verwendeten Scores PD-L1-Expression beziehungsweise dem CPS-Wert differenziert:

a) <u>Erwachsene mit einem fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % und zudem eine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % oder einen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie</u>

Entsprechend der Leitlinienempfehlungen sollte für Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einem PD-L1 CPS ≥ 10 Pembrolizumab in Kombination mit platin- und fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie eingesetzt werden. Zudem wird in der ASCO-Leitlinie für Patientinnen und Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 % Nivolumab in Kombination mit platin- und fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab empfohlen. Die Therapien Nivolumab in Kombination mit platin- und fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab waren zum Zeitpunkt der finalen Abstimmung der Leitlinienkommission der deutschen S3-Leitlinie für das Ösophaguskarzinom noch nicht zugelassen.

In den schriftlichen Äußerungen legen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dar, dass der Standard in der systemischen Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder

[2] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, S3-Leitlinie, Langversion 3.1; Juni 2022

[3] Shah MA et al. Immunotherapy and targeted therapy for advanced gastroesophageal cancer: ASCO guideline. J Clin Oncol 2023:Jco2202331.

metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus abhängig von der PD-L1-Expression ist. Empfohlen werden Pembrolizumab in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie und Fluoropyrimidin bei einem CPS ≥ 10, sowie Nivolumab in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie und Fluoropyrimidin und die Chemotherapie-freie Option Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (jeweils bei einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1%). Dieser Stellenwert der Checkpoint-Inhibitor-Kombinationen wurde in den Stellungnahmen der Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren bestätigt.

Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit platin- und fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie ergab für Erwachsene mit CPS ≥ 10 gegenüber Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 5. Mai 2022). Die Nutzenbewertung für Nivolumab ergab für die Kombination mit platin- und fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie für Erwachsene mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % gegenüber Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurde für Erwachsene mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % gegenüber Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschlüsse vom 20. Oktober 2022).

In der Gesamtschau hat der G-BA die voranstehend genannten Therapieoptionen jeweils als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

b) <u>Erwachsene mit einem fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % und zudem keine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % und keinen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie</u>

Entsprechend S3-Leitlinienempfehlung kann für Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einem CPS ≤ 10 als palliative systemische Chemotherapie eine Kombinationstherapie aus einem Platin-Derivat und einem Fluoropyrimidin oder einem Taxan eingesetzt werden. Laut Leitlinie wurde in den zugrundeliegenden klinischen Studien häufig eine Kombinationstherapie von Cisplatin mit einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil oder Capecitabin) eingesetzt. Capecitabin und Oxaliplatin sind in der Indikation nicht zugelassen und werden daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

In den schriftlichen Äußerungen legen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dar, das für Patientinnen und Patienten mit einer niedrigen PD-L1-Expression entsprechend CPS < 10 oder einer Tumorzell-PD-L1-Expression von 0 der Standard eine Kombinationschemotherapie aus Cisplatin und 5-Fluorouracil ist. Zudem führen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften aus, dass, wenngleich keine vergleichenden Daten vorliegen, die vermutlich gleich wirksame Kombinationstherapie mit FOLFOX wegen der geringeren Toxizität ebenfalls empfohlen werden kann.

Die Kombinationschemotherapie FOLFOX ist für die vorliegende Indikation nicht zugelassen und wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. In der

S3-Leitlinie wird darauf hingewiesen, dass ein lebensverlängernder Effekt der systemischen palliativen Chemotherapie für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nicht gesichert ist. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind.

In der Gesamtschau hat der G-BA Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tislelizumab wie folgt bewertet:

a) Erwachsene mit einem nicht-resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % und zudem eine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % oder einen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % und zudem keine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % und keinen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten OSCC bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % aufweisen für die Patientenpopulation b) die Ergebnisse der randomisiert kontrollierten Studie RATIONALE 306 vor.

RATIONALE 306

Bei der Studie RATIONALE 306 handelt es sich um eine doppelblinde Phase III-Studie zum Vergleich von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (im Folgenden: Chemotherapie). Die Zuteilung der Chemotherapie erfolgte nach Maßgabe des Prüfarztes unter Auswahl von Cisplatin oder Oxaliplatin + 5-Fluorouracil, Cisplatin oder Oxaliplatin + Capecitabin oder Cisplatin oder Oxaliplatin + Paclitaxel vor der Randomisierung.

In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %), die noch keine systemische

Therapie im Krankheitsstadium IV erhalten hatten. Von den insgesamt 649 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden 326 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm und 323 Patientinnen und Patienten in den Kontrollarm randomisiert.

Die Studie wurde im Zeitraum von 2018 bis 2024 an 162 Studienzentren in Europa, Asien, Australien und Nordamerika durchgeführt.

Für die Nutzenbewertung wurden Ergebnisse zum Datenschnitt des 3-Jahre Follow-Up vom 24.11.2023 vorgelegt.

Zur Zuordnung der Patientinnen und Patienten zur Patientenpopulation a) und b) bezüglich der PD-L1-Expression:

In der vorliegenden Studie wurde die PD-L1-Expression der Tumore ausschließlich mittels des TAP-Scores bestimmt. Der TAP-Score ist eine im Anwendungsgebiet neue Methode zur Ermittlung der PD-L1-Expression im Tumorgewebe. Bisher wurde die PD-L1-Expression im Tumorgewebe als Tumorzell-PD-L1-Expression beziehungsweise CPS-Wert bestimmt, entsprechend den bisherigen Zulassungen von PD-1/PD-L1-Inhibitoren.

Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier für die Nutzenbewertung 2 Patientengruppen gebildet und Patientinnen und Patienten mit einem TAP-Score von ≥ 10 % Patientengruppe a) und Patientinnen und Patienten mit einem TAP-Score von ≥ 5 % bis < 10 % Patientengruppe b) zugeteilt. Er gibt an, dass diese Zuteilung gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA erfolgt ist.

Der G-BA hat die Patientenpopulation laut Anwendungsgebiet in die Patientengruppe a) mit den Merkmalen „mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % oder einem Combined Positive Score (CPS) ≥ 10)“ und b) mit den Merkmalen „keine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % und keinen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10“ aufgeteilt. Die in den Patientengruppen benannten Merkmale „Tumorzell-PD-L1-Expression“ und „CPS-Wert“ wurden bei der Aufteilung der Patientengruppen des pharmazeutischen Unternehmers nicht berücksichtigt (ausschließliche Berücksichtigung des TAP-Scores). Im Nutzenbewertungsdossier wurde dieses Vorgehen durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht begründet. Für die Zuordnung der Schwellenwerte beziehungsweise der Übereinstimmung der Merkmale TAP-Score und CPS verweist der pharmazeutische Unternehmer lediglich in Modul 3 des Dossiers auf eine Studie, die TAP-Score und CPS bei Adenokarzinomen des Magens und des gastroösophagealen Übergangs sowie bei Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus vergleicht und eine hohe Übereinstimmung zwischen TAP-Score und CPS feststellt. Angaben zur Vergleichbarkeit von TAP-Score und Tumorzell-PD-L1-Expression wurden mit dem Dossier nicht vorgelegt.

In der mündlichen Anhörung wurde bestätigt, dass derzeit alle 3 Scores zur Messung der PD-L1-Expression im Tumorgewebe in der klinischen Praxis bestimmt und angegeben werden. Von klinischen Experten wurde diesbezüglich ausgeführt, dass zwischen TAP-Score und CPS nur geringe Abweichungen vorliegen und die Werte in der klinischen Praxis nach dem derzeitigen Kenntnisstand als hinreichend vergleichbar angesehen werden. Zur Vergleichbarkeit der Tumorzell-PD-L1-Expression und dem CPS-Score erfolgte in der mündlichen Anhörung die Einschätzung, dass diese nicht vergleichbar sind.

Aus diesen Gründen wird das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers, die Zuteilung der Patientinnen und Patienten zu Patientengruppe a) und b) ausschließlich mittels des TAP-Scores und nicht anhand der im Anwendungsgebiet zur Bestimmung der PD-L1-Expression etablierten Scores Tumorzell-PD-L1-Expression und CPS vorzunehmen, insbesondere aufgrund der fehlenden Berücksichtigung der Tumorzell-PD-L1-Expression, als nicht sachgerecht erachtet.

Zuschnitt der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation für Patientengruppe b):

Für die Nutzenbewertung wurde vom pharmazeutischen Unternehmer für Patientengruppe b) ein Zuschnitt der Studienpopulation vorgenommen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Teilpopulation umfasst 30 Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TAP-Score) ≥ 5 % bis < 10 %, die die zweckmäßige Vergleichstherapie Cisplatin + 5-Fluorouracil erhielten. Der pharmazeutische Unternehmer weist im Dossier darauf hin, dass durch den Zuschnitt der relevanten Teilpopulation ein Bruch der Randomisierung erfolgt.

a) Erwachsene mit einem nicht-resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % und zudem eine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % oder einen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für Patientengruppe a) legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Ein Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % und zudem eine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % oder einen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen, ist somit nicht belegt.

b) Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % und zudem keine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % und keinen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für Patientengruppe b) legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie RATIONALE 306 vor. Es wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein Zuschnitt der für die Nutzenbewertung relevanten Patientenpopulation vorgenommen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Teilpopulation umfasst 30 Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression (TAP-Score) ≥ 5 % bis < 10 %, die die zweckmäßige Vergleichstherapie Cisplatin + 5-Fluorouracil erhielten.

In der Studie RATIONALE 306 wurde die PD-L1-Expression im Tumorgewebe wie oben beschrieben ausschließlich mittels des TAP-Scores bestimmt. Insgesamt konnte vom pharmazeutischen Unternehmer kein Nachweis erbracht werden, dass die von ihm vorgelegte Teilpopulation die Merkmale „keine Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und keinen CPS ≥ 10“ aufweist. Insbesondere aufgrund der fehlenden Berücksichtigung des Merkmals Tumorzell-PD-L1-Expression kann die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Teilpopulation der Studie RATIONALE 306 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Es liegen somit keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen für die Patientinnen und Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % und zudem keine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % und keinen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen, ist somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Tislelizumab.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Tevimbra in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten OSCC bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % aufweisen."

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression der Tumore unterschieden:

a) Erwachsene mit einem nicht-resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % und zudem eine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % oder einen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie

b) Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % und zudem keine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % und keinen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie

Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Behandlung mit den Wirkstoffen Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab oder Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie bestimmt.

Für die Nutzenbewertung lagen keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine Behandlung mit Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil bestimmt.

Für die Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie RATIONALE 306 vorgelegt. Vom pharmazeutischen Unternehmer konnte kein Nachweis erbracht werden, dass die von ihm vorgelegte Teilpopulation die Merkmale „keine Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und keinen CPS ≥ 10" aufweist. Insbesondere aufgrund der fehlenden Berücksichtigung des Merkmals Tumorzell-PD-L1-Expression kann die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Teilpopulation der Studie RATIONALE 306 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Es liegen somit keine geeigneten Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

2.2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zur Nutzenbewertung zugrunde gelegt. Die Angaben zu den Patientenzahlen sind mit Unsicherheiten behaftet. Zum einen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer in seiner Herleitung für den Anteil von Patientinnen und Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus einen geschlechtsübergreifenden Anteil. Bei der Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten Erkrankung bestehen Unsicherheiten bezüglich der Anteilswerte der Stadienverteilung und von Progressionsereignissen. Zum anderen bestehen Unsicherheiten durch die ausschließliche Berücksichtigung des TAP-Scores durch den pharmazeutischen Unternehmer. Für die Patientengruppe a) mit „Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % oder CPS ≥ 10“, berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer den Schwellenwert der Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % nicht. Es ist unklar, ob Patientinnen und Patienten, die eine Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und einen TAP-Score von ≥ 5 % aufweisen, unberücksichtigt bleiben. Für Patientengruppe b) mit „keiner Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und keinem CPS ≥ 10“ ist unklar, ob durch die Nichtberücksichtigung einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 % und – stattdessen ausschließlicher Berücksichtigung von TAP ≥ 5 % bis < 10 % (vergleichbar mit CPS ≥ 5 bis < 10) – Patientinnen und Patienten berücksichtigt oder nicht berücksichtigt wurden.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tevimbra (Wirkstoff: Tislelizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Juni 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/overview/tevimbra-epar-medicine-overview_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Tislelizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Tislelizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juni 2025).

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle

zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

5-Fluorouracil wird entsprechend der Fachinformation[4] üblicherweise in Kombination mit Cisplatin […] angewendet.

Cisplatin wird in der Kombinationstherapie mit 5- Fluorouracil häufig in einer Dosierung von 100 mg/m² Cisplatin und 1 000 mg/m² Körperoberfläche 5-Fluorouracil in 3-wöchigen Zyklen eingesetzt[5,6,7]. Für die Kostenberechnung von Cisplatin in Kombination mit 5- Fluorouracil wird exemplarisch das angegebene Dosierungsschema dargestellt.

a) Erwachsene mit einem nicht-resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % und zudem eine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % oder einen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie

und

b) Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % und zudem keine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % und keinen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patientengruppe a) und b)				
Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie				
Tislelizumab	1 x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4

[4] Fluorouracil Accord 50 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

[5] S3-Leitlinie Leitlinienprogramm Onkologie „Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus“, Langversion 4.0 Dezember 2023

[6] Grünberger B, Raderer M, Schmidinger M, Hejna M. Palliative chemotherapy for recurrent and metastatic esophageal cancer. Anticancer Res. 2007 Jul-Aug;27(4C):2705-14. PMID: 17695436

[7] Bleiberg H, Conroy T, Paillot B, Lacave AJ, Blijham G, Jacob JH, Bedenne L, Namer M, De Besi P, Gay F, Collette L, Sahmoud T. Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. Eur J Cancer. 1997 Jul;33(8):1216-20. doi: 10.1016/s0959-8049(97)00088-9. PMID: 9301445.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Cisplatin	1 x an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1-5 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	5	87,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientengruppe a)				
Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinations-chemotherapie				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13,0	1	13,0
Cisplatin[8]	1x pro 28-Tage Zyklus	13,0	1	13,0
5-Fluorouracil[8]	1 x an Tag 1-5 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	5	65 ,0
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
	oder			
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Ipilimumab	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Pembrolizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7

[8] Exemplarische Darstellung basierend auf den Angaben unter 5.1 in der Fachinformation von Nivolumab.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Cisplatin[9]	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
5-Fluorouracil[9]	1 x an Tag 1-5 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	5	87,0
Patientengruppe b)				
Cisplatin + 5-Fluorouracil				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
5-Fluorouracil	1 x an Tag 1-5 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	5	87,0

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)[10].

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patientengruppe a) und b)					
Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie					

[9] Exemplarische Darstellung basierend auf den Angaben unter 5.1 in der Fachinformation von Pembrolizumab.
[10] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Tislelizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
Cisplatin	60 mg/m^2 = 114,6 mg – 80 mg/m^2 = 152,8 mg	114,6 mg – 152,8 mg	1 x 100 mg + 2 x 10 mg – 1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 34,8 x 10 mg – 17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 10 mg
5-Fluorouracil	750 mg/m^2 = 1 432,5 mg – 800 mg/m^2 = 1 528 mg	1 432,5 mg – 1 528 mg	1 x 2 500 mg	87,0	87,0 x 2500 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientengruppe a)					
Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinations-chemotherapie					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 120 mg	26,1	52,2 x 120 mg
	oder				
	480 mg	480 mg	4 x 120 mg	13,0	52,0 x 120 mg
Cisplatin[11]	80 mg/m^2	152,8 mg	1 x 100 mg	13,0	13,0 x

[11] Exemplarische Darstellung basierend auf den Angaben unter 5.1 in der Fachinformation von Nivolumab.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke
	= 152,8 mg		+ 1 x 50 mg + 1 x 10 mg		100 mg + 13,0 x 50 mg + 13,0 x 10 mg
5-Fluorouracil[11]	800 mg/m^2 = 1 528 mg	1 528 mg	1 x 2 500 mg	65,0	65,0 x 2 500 mg
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab					
Nivolumab	3 mg/kg KG = 233,1 mg	233,1 mg	2 x 120 mg	26,1	52,2 x 120 mg
	oder				
	360 mg	360 mg	3 x 120 mg	17,4	52,2 x 120 mg
Ipilimumab	1 mg/kg KG = 77,7 mg	77.7 mg	2 x 50 mg	8,7	17,4 x 50 mg
Pembrolizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Cisplatin[12]	80 mg/m^2 = 152,8 mg	152,8 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	17,4	17,4 x 100 mg + 17,4 x 50 mg +

[11] Exemplarische Darstellung basierend auf den Angaben unter 5.1 in der Fachinformation von Nivolumab.
[12] Exemplarische Darstellung basierend auf den Angaben unter 5.1 in der Fachinformation von Pembrolizumab.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs-tag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke
					17,4 x 10 mg
5-Fluorouracil[12]	800 mg/m² = 1 528 mg	1 528 mg	1 x 2 500 mg	87,0	87,0 x 2 500 mg
Patientengruppe b)					
Cisplatin + 5-Fluorouracil					
Cisplatin	100 mg/m² = 191 mg	191 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
5-Fluorouracil	1 000 mg/m² = 1 910 mg	1 910 mg	1 x 2 500 mg	87,0	87,0 x 2 500 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tislelizumab 200mg	1 IFK	2 288,43 €	1,77 €	127,40 €	2 159,26 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,59 €	1,77 €	3,10 €	71,72 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,71 €	1,77 €	1,73 €	44,21 €
Cisplatin 10 mg	1 IFK	17,53 €	1,77 €	0,30 €	15,46 €
5-Fluorouracil [13] 2500 mg	1 ILO	23,60 €	1,77 €	0,97 €	20,86 €

[13] Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cisplatin 100 mg	1 IFK	76,59 €	1,77 €	3,10 €	71,72 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,71 €	1,77 €	1,73 €	44,21 €
Cisplatin 10 mg	1 IFK	17,53 €	1,77 €	0,30 €	15,46 €
Ipilimumab 50 mg	1 IFK	3 489,23 €	1,77 €	195,98 €	3 291,48 €
5-Fluorouracil[13] 2500 mg	1 ILO	23,60 €	1,77 €	0,97 €	20,86 €
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 539,71 €	1,77 €	84,64 €	1 453,30 €
Pembrolizumab 100 mg	2 IFK	4 962,26 €	1,77 €	280,10 €	4 680,39 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5aSGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

[13] Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apo-theken-abgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug ge-setzlich vorge-schrie-bener Rabatte	Be-hand-lungs-tage/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
Cisplatin							
Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Hydrierung und forcierte Diurese *17,4 Zyklen* *(Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie)*							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	105,54 €	5,28 €	4,26 €	96,00 €	17,4	167,04 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1 000 ml INF	23,10 €	1,16 €	1,89 €	20,05 €	17,4	104,66 € – 174,44 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Cisplatin							
Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
Hydrierung und forcierte Diurese *13,0 Zyklen* *(Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie)* *Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil*							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	105,54 €	5,28 €	4,26 €	96,00 €	13,0	124,80 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1 000 ml INF	23,10 €	1,16 €	1,89 €	20,05 €	13,0	78,20 € – 130,33 €
Hydrierung und forcierte Diurese *17,4 Zyklen* *(Pembrolizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie)* *Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil*							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	105,54 €	5,28 €	4,26 €	96,00 €	17,4	167,04 €

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apo-theken-abgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug ge-setzlich vorge-schrie-bener Rabatte	Be-hand-lungs-tage/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1 000 ml INF	23,10 €	1,16 €	1,89 €	20,05 €	17,4	104,66 € – 174,44 €
Abkürzungen: INF = Infusionslösung							

Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2025

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und

ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

<u>Kombinationspartner</u>

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den

Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

a) Erwachsene mit einem nicht-resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % und zudem eine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % oder einen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie

   Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

   Referenzen:
   Fachinformation zu Tislelizumab (Tevimbra); BeiGene Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: November 2024

b) Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % und zudem keine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % und keinen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie

   Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

   Fachinformation zu Tislelizumab (Tevimbra); BeiGene Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: November 2024

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 20. Dezember 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tislelizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 20. Dezember 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Tislelizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. März 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. April 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. April 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Mai 2025 statt.

Am 6. Mai 2025 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 7. Mai 2025 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 28. März 2025. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Juni 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Juni 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. Februar 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	29. April 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Mai 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	13. Mai 2025 3. Juni 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage

Plenum	18. Juni 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 18. Juni 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

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)
Tislelizumab (Neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, PD-L1-Expression TAP-Score ≥ 5 %, Erstlinie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie)

Vom 18. Juni 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Juni 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 18. Juni 2025 (BAnz AT 16.07.2025 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Tislelizumab gemäß dem Beschluss vom 18. Juni 2025 zu dem Anwendungsgebiet: „nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nach Vortherapie“ nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:

Tislelizumab

Beschluss vom: 18. Juni 2025
In Kraft getreten am: 18. Juni 2025
BAnz AT 05.08.2025 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. November 2024):

Tevimbra in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten OSCC bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % aufweisen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. Juni 2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

c) Erwachsene mit einem nicht-resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % und zudem eine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % oder einen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %)

oder

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (nur für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %)

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einem Combined Positive Score (CPS) ≥ 10)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % und zudem keine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % und keinen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:[8]

a) Erwachsene mit einem nicht-resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % und zudem eine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % oder einen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie

Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

b) Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % und zudem keine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % und keinen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

[8] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-129), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Erwachsene mit einem nicht-resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % und zudem eine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % oder einen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie

ca. 1 010 –1 390 Patientinnen und Patienten

b) Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % und zudem keine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % und keinen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie

ca. 520 – 660 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tevimbra (Wirkstoff: Tislelizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Juni 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Tislelizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Ösophaguskarzinom erfahrene Fachärztinnen und

Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Tislelizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

a) Erwachsene mit einem nicht-resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % und zudem eine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % oder einen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie	
Tislelizumab	75 142,25 €
Cisplatin	1 785,94 € - 2 286,19 €
5-Fluorouracil	1 814,82 €
Gesamt	78 743,01 € - 79 243,26 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	271,70 € - 341,48 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie	
Nivolumab	75 571,60 € - 75 862,26 €
Cisplatin	1 708,07 €
5-Fluorouracil	1 355,90 €
Gesamt	78 635,57 € - 78 926,23 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	203,00 € - 255,13 €
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab	
Nivolumab	75 862,26 €
Ipilimumab	57 271,75 €
Gesamt	133 134,01 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Pembrolizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie	
Pembrolizumab	81 438,79 €
Cisplatin	2 286,19 €
5-Fluorouracil	1 814,82 €
Gesamt	85 539,80 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	271,70 € - 341,48 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2025)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient /Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient /Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie					
Tislelizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	5	87,0	8 700 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	13,0 oder 26,1	1 300 € oder 2 610 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen	100 €	1	13,0	1 300 €

	parenteralen Zubereitung				
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	5	65,0	6 500 €
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4 oder 26,1	1 740 € oder 2 610 €
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,7	870 €
Pembrolizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	8,7 oder 17,4	870 € oder 1 740 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	5	87,0	8 700 €

b) Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % und zudem keine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % und keinen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie	
Tislelizumab	75 142,25 €
Cisplatin	1 785,94 € - 2 286,19 €
5-Fluorouracil	1 814,82 €
Gesamt	78 743,01 € - 79 243,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Cisplatin + 5-Fluorouracil	
Cisplatin	2 495,86 €
5-Fluorouracil	1 814,82 €
Gesamt	4 310,68 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Juni 2025)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient /Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient /Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie					
Tislelizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	5	87,0	8 700 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Cisplatin + 5-Fluorouracil					
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer	100 €	1	17,4	1 740 €

	zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung				
5-Fluorouracil	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	5	87,0	8 700 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

a) Erwachsene mit einem nicht-resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % und zudem eine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % oder einen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie

– Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

b) Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % und zudem keine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % und keinen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie

– Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 18. Juni 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. Juni 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 05.08.2025 B2

(https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 20. Dezember 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Tislelizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. April 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten“

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tislelizumab (Neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, PD-L1-Expression TAP-Score ≥ 5 %, Erstlinie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Tislelizumab
- **Handelsname:** Tevimbra
- **Therapeutisches Gebiet:** Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** BeiGene Germany GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.04.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.04.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2025-01-01-D-1148)

Modul 1
(PDF 906,49 kB)

Modul 2
(PDF 615,80 kB)

Modul 3
(PDF 2,15 MB)

Modul 4
(PDF 6,12 MB)

Anhang zu Modul 4
(PDF 20,35 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
(PDF 1,71 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Tislelizumab (Tevimbra)

Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC)

Tevimbra in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie wird angewendet zur Erst-linienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten OSCC bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % aufweisen.

Patientenpopulationen der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

1. **Erwachsene mit einem nicht-resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % oder einem Combined Positive Score (CPS) ≥ 10; Erstlinientherapie**
   Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie:
   - Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinations-chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %) oder
   - Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (nur für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %) oder
   - Pembrolizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einem Combined Positive Score (CPS) ≥ 10)
2. **Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, die keine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % und keinen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie**
   Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie: Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil

Stand der Information: November 2024

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.04.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG
(PDF 664,01 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren
(PDF 267,93 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.04.2025
- Mündliche Anhörung: 05.05.2025

Bitte melden Sie sich bis zum 28.04.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.04.2025** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Tislelizumab - 2025-01-01-D-1148*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 05.05.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 28.04.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juni 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.01.2025 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)
Verfahren vom 01.01.2025 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)
Verfahren vom 01.01.2025 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)
Verfahren vom 01.01.2025 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)
Verfahren vom 01.01.2025 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | **als RSS-Feed** (Tipps zur Nutzung)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 5. Mai 2025 um 13:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA

Wirkstoff Tislelizumab

Ablauf

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]**

3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens**

4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

6) **Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

[1]Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
BeiGene Germany GmbH	22.04.2025
MSD Sharp & Dohme	15.04.2025
LEO Pharma GmbH	16.04.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.04.2025
Prof. Alexander Quaas, Institut für Pathologie, Uniklinik Köln	22.04.2025
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	23.04.2025

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
BeiGene Germany GmbH						
Hr. Stolskij	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Reinart	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Bauer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Pägelow	ja	ja	nein	nein	nein	ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Dr. Abromeit	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Cvejic	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Treffler	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Streicher	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Pichl	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Seitz	ja	nein	nein	nein	nein	ja
DGHO, DGVS, Uni Köln						
Hr. PD Dr. Thuss-Patience	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Möhler	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Dr. Götze	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Quaas	nein	ja	ja	nein	ja	nein
AbbVie						
Fr. Horn	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Fr. Dr. Kliemt	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Astellas						
Hr. Dr. Rauchensteiner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Büssgen	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Gilead						
Hr. Dr. Hack	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Prasad	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Leo Pharma						
Fr. Koch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr.Link	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme BeiGene Germany GmbH

Datum	22. April 2025
Stellungnahme zu	Tislelizumab/Tevimbra® IQWiG-Bericht – Nr. 1969 Projekt: A24-129 Version: 1.0 Stand: 28.03.2025 Veröffentlichung: 01.04.2025
Stellungnahme von	*BeiGene Germany GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Vorwort zur Stellungnahme</u> Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V nimmt die BeiGene Germany GmbH nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1)-exprimierenden Tumoren (Tumor Area Positivity (TAP)-Score ≥ 5 %) in Erstlinienbehandlung (IQWiG-Bericht – Nr. 1969), die am 01.04.2025 vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht wurde. Parallel wurden die folgenden Anwendungsgebiete bewertet: • Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie (IQWiG-Bericht – Nr. 1970), • Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-plattenepithelialem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) mit PD-L1-Expression auf ≥ 50 % der Tumorzellen ohne epidermale Wachstumsfaktor-rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor EGFR)- oder anaplastische Lymphomkinase (ALK)-positive Mutationen in Erstlinienbehandlung (IQWiG-Bericht – Nr. 1967),	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelialem NSCLC in Erstlinienbehandlung (IQWiG-Bericht – Nr. 1966), • Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie (IQWiG-Bericht – Nr. 1968) • Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasiertem humanem epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2)-negativem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (Gastroesophageal Junction, GEJ) mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) in Erstlinienbehandlung (IQWiG-Bericht – Nr. 1961) Die Zulassung für Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) in Erstlinienbehandlung wurde am 25.11.2024 durch die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) erteilt (1). Die BeiGene Germany GmbH als betroffenes Unternehmen gemäß dem 5. Kapitel § 19 der Verfahrensordnung (VerfO) vertreibt in Deutschland das vom IQWiG bewertete Arzneimittel Tislelizumab auf Grundlage einer für BeiGene Ireland Limited erteilten Zulassung.	

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Tislelizumab</u> Grundlage der Zulassung von Tislelizumab für die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) in Erstlinienbehandlung bildeten die Daten der randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden, globalen, multizentrischen Phase-III-Studie RATIONALE 306. In dieser Studie wurden Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in der Erstlinientherapie eingeschlossen, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zu untersuchen. Hier konnte gezeigt werden, dass Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie wichtige Ziele der palliativen Behandlung für Patienten mit PD-L1-exprimierenden Zellen des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus erfüllt: eine klinisch bedeutsame Verlängerung des Gesamtüberlebens, ein höheres und längeres Therapieansprechen sowie ein gut handhabbares Sicherheitsprofil (2). Für die Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus besteht keine Aussicht auf Heilung, sodass ihnen lediglich palliative Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Der Leidensdruck von Patienten mit Ösophaguskarzinom ist hoch. Neben den krankheitsbedingten Symptomen führt	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
auch die Toxizität der Therapie zu erheblichen gesundheitlichen Einschränkungen und Folgeerscheinungen sowie zu einer Reduktion der Lebensqualität. In der palliativen Behandlungssituation liegt daher der Fokus neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens vor allem auf der Linderung bestehender Krankheitssymptome, dem Hinauszögern weiterer Symptome sowie der bestmöglichen Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (3, 4). Mit Tislelizumab steht für Patienten mit PD-L1-exprimierenden Zellen des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus nun eine weitere wirksame und gut verträgliche Therapieoption in der Erstlinie zur Verfügung. <u>Nutzenbewertung</u> Aus Sicht der BeiGene Germany GmbH ist für die Nutzenbewertung von zentraler Bedeutung, dass die Zulassung von Tislelizumab nur für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumoren PD-L1-positiv sind, besteht. Für den Nachweis der PD-L1-Expression stehen unterschiedliche Nachweisverfahren zur Verfügung: Combined Positive Score (CPS), Tumor Proportion Score (TPS) und TAP-Score. Patienten, die **keine** PD-L1-Expression aufweisen, fallen **nicht** in das zugelassene Anwendungsgebiet von Tislelizumab. Dies hat Auswirkungen auf die zu bewertende Patientenpopulation und die vom IQWiG zugrunde gelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT). Gemäß finaler Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 22.02.2023 wurden für	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. aus den Tragenden Gründen S. 4; 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: a) <u>Erwachsene mit einem nicht-resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % und zudem eine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % oder einen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie</u>

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidiviertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in Erstlinienbehandlung die folgenden zVT bestimmt und im Rahmen der frühen Nutzenbewertung (Vorgangsnummer: 2025-01-01-D-1148) bestätigt (5, 6): ***Teilpopulation 1*** Erwachsene mit einem fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % oder einem CPS ≥ 10; Erstlinientherapie • Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platin-basierter Kombinationschemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %) *oder* • Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (nur für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %) *oder* • Pembrolizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie (für Patientinnen und Patienten mit einem CPS ≥ 10) ***Teilpopulation 2***	Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie: − Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinations-chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1- Expression ≥ 1%) oder − Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (nur für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1%) oder − Pembrolizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einem Combined Positive Score (CPS) ≥ 10) b) <u>Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % aufweisen und zudem keine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % und keinen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie: − Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erwachsene mit einem fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, die keine Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und keinen CPS ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie • Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil Tislelizumab ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie **ausschließlich** für Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit **PD-L1-exprimierenden Tumoren** (TAP-Score ≥ 5 %) in Erstlinienbehandlung indiziert. Demzufolge fallen Patienten, welche **keine** PD-L1-Expression aufweisen, **nicht** in das zugelassene Anwendungsgebiet von Tislelizumab. Angesichts der fehlenden direkten Vergleichsdaten zur vom G-BA festgelegten zVT kann im Rahmen dieser Nutzenbewertung kein Zusatznutzen für Tislelizumab geltend gemacht werden, weshalb die BeiGene Germany GmbH keinen solchen Zusatznutzen beansprucht. <u>PD-L1-Expression und Therapieentscheidung beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus</u> Das klinische Ansprechen auf Immuntherapien bei Krebspatienten zeigt eine positive Korrelation mit einer erhöhten PD-L1-Expression im Tumorgewebe (7). Gemäß der deutschen S3-Leitlinie und der Onkopedia-Leitlinie wird daher vor dem Beginn einer palliativen	[…] Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV: Zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), der Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) vor. Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Systemtherapie die histologische Bestimmung des PD-L1-Expressions-status empfohlen. Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren sollten zusätzlich zur Chemotherapie einen Immuncheckpoint-Inhibitor oder alternativ eine doppelte Immuncheckpoint-Blockade erhalten (3, 4). In der Standarddiagnostik soll die immunhistochemische Bestimmung der PD-L1-Expression beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mittels CPS, TPS und TAP-Score erfolgen (8, 9). Folglich basiert die Therapieentscheidung auf der **PD-L1-Positivität** und auf den Ergebnissen der unterschiedlichen Analysemethoden (10, 11). Für PD-L1-positive Patienten ist eine Chemotherapie in Kombination mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor im vorliegenden Anwendungsgebiet indiziert (3, 4). Patienten, die **keine** PD-L1-Expression aufweisen, sind **nicht** Teil des zugelassenen Anwendungsgebiets von Tislelizumab. Basierend auf dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse und der Therapieauswahl im klinischen Alltag anhand des Konzepts der PD-L1-Positivität stellt aus Sicht der BeiGene Germany GmbH eine Chemotherapie in Kombination mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) in Erstlinienbehandlung dar. Dies wird in der Stellungnahme unter den spezifischen Aspekten detailliert begründet. <u>Übersicht zur Stellungnahme</u>	Mit der deutschen S3-Leitlinie[2]und der ASCO-Leitlinie[3] (Stand: Januar 2023) liegen zwei hochwertige Leitlinien vor. Die Therapieentscheidung in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus wird laut den Leitlinien wesentlich durch die Tumorzell-PD-L1-Expression bzw. den Combined Positive Score (CPS)-Wert bestimmt. Mit dem vorliegenden Anwendungsgebiet kommt ein weiter Score – der Tumor Area Positivity(TAP)-Score – zur Bestimmung der PD-L1-Expression im Tumorgewebe von Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus hinzu, der mit den bisher verwendeten Bestimmungsmethoden (Tumorzell-PD-L1-Expression bzw. CPS) nicht gänzlich vergleichbar ist. Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus der in Betracht kommenden Arzneimittel wird für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in zwei Teilpopulationen in Abhängigkeit von den bisher verwendeten Scores PD-L1-Expression beziehungsweise dem CPS-Wert differenziert: a) <u>Erwachsene mit einem nicht-resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % und zudem eine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % oder einen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie</u>

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die BeiGene Germany GmbH nimmt nachfolgend Stellung zur IQWiG-Nutzenbewertung und geht dabei insbesondere auf die folgenden Aspekte ein: 1. Patienten, welche keine PD-L1-Expression aufweisen, liegen außerhalb des Anwendungsgebiets 2. Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)-Zielpopulation	Entsprechend der Leitlinienempfehlungen sollte für Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einem PD-L1 CPS ≥ 10 Pembrolizumab in Kombination mit platin- und fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie eingesetzt werden. Zudem wird in der ASCO-Leitlinie für Patientinnen und Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 % Nivolumab in Kombination mit platin- und fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab empfohlen. Die Therapien Nivolumab in Kombination mit platin- und fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab waren zum Zeitpunkt der finalen Abstimmung der Leitlinienkommission der deutschen S3-Leitlinie für das Ösophaguskarzinom noch nicht zugelassen. In den schriftlichen Äußerungen legen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dar, dass der Standard in der systemischen Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus abhängig von der PD-L1-Expression ist. Empfohlen werden Pembrolizumab in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie und Fluoropyrimidin bei einem CPS ≥ 10, sowie Nivolumab in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie und Fluoropyrimidin und die Chemotherapie-freie Option Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (jeweils bei einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1%). Dieser Stellenwert der Checkpoint-Inhibitor-Kombinationen wurde in den Stellungnahmen der Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren bestätigt.

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit platin- und fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie ergab für Erwachsene mit CPS ≥ 10 gegenüber Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 5. Mai 2022). Die Nutzenbewertung für Nivolumab ergab für die Kombination mit platin- und fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie für Erwachsene mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % gegenüber Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurde für Erwachsene mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % gegenüber Cisplatin in Kombination mit 5- Fluorouracil ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschlüsse vom 20. Oktober 2022). In der Gesamtschau hat der G-BA die voranstehend genannten Therapieoptionen jeweils als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	b) Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % aufweisen und zudem keine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % und keinen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie Entsprechend S3-Leitlinienempfehlung kann für Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einem CPS ≤ 10 als palliative systemische Chemotherapie eine Kombinationstherapie aus einem Platin-Derivat und einem Fluoropyrimidin oder einem Taxan eingesetzt werden. Laut Leitlinie wurde in den zugrundeliegenden klinischen Studien häufig eine Kombinationstherapie von Cisplatin mit einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil oder Capecitabin) eingesetzt. Capecitabin und Oxaliplatin sind in der Indikation nicht zugelassen und werden daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. In den schriftlichen Äußerungen legen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dar, das für Patientinnen und Patienten mit einer niedrigen PD-L1- Expression entsprechend CPS < 10 oder einer Tumorzell-PD-L1-Expression von 0 der Standard eine Kombinationschemotherapie aus Cisplatin und 5-Fluorouracil ist. Zudem

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	führen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften aus, dass, wenngleich keine vergleichenden Daten vorliegen, die vermutlich gleich wirksame Kombinationstherapie mit FOLFOX wegen der geringeren Toxizität ebenfalls empfohlen werden kann. Die Kombinationschemotherapie FOLFOX ist für die vorliegende Indikation nicht zugelassen und wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. In der S3-Leitlinie wird darauf hingewiesen, dass ein lebensverlängernder Effekt der systemischen palliativen Chemotherapie für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nicht gesichert ist. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind. In der Gesamtschau hat der G-BA Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. [2] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, S3-Leitlinie, Langversion 3.1; Juni 2022 [3] Shah MA et al. Immunotherapy and targeted therapy for advanced gastroesophageal cancer: ASCO guideline. J Clin Oncol 2023:Jco2202331.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.7 Z. 9f.	**1. Patienten, welche keine PD-L1-Expression aufweisen, liegen außerhalb des Anwendungsgebiets** **Position des IQWiG:** *„Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der Fragestellungen und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.“* **Position der BeiGene Germany GmbH:** Das klinische Ansprechen auf Immuntherapien bei Krebspatienten zeigt eine positive Korrelation mit einer erhöhten PD-L1-Expression im Tumorgewebe (7). Gemäß der deutschen S3-Leitlinie und der Onkopedia-Leitlinie wird vor dem Beginn einer palliativen Systemtherapie die histologische Bestimmung des PD-L1-Expressionsstatus empfohlen (3, 4). Die PD-L1-Expression kann mit unterschiedlichen immunhistochemischen Analysemethoden bestimmt werden. Die Standardbestimmung der PD-L1-Expression beim Ösophaguskarzinom erfolgt mittels CPS, TPS und TAP-Score (8, 9). Mit allen drei Auswertemethoden, d. h. CPS, TPS und TAP-Score, wird die vorliegende Biopsie des Tumors auf PD-L1-Positivität getestet.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. aus den Tragenden Gründen S. 4; 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: a) Erwachsene mit einem nicht-resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % und zudem eine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % oder einen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie: – Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinations-chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1- Expression ≥ 1%) oder

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bei PD-L1-positiven Tumoren ist zusätzlich zur Chemotherapie ein Immuncheckpoint-Inhibitor (Tislelizumab, Pembrolizumab- oder Nivolumab) oder eine doppelte Immuncheckpoint-Blockade (Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab) für die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus indiziert (3). Die Therapieentscheidung für einen Immuncheckpoint- Inhibitor hängt in der klinischen Praxis im ersten Schritt von der PD-L1-Positivität ab. Die zulassungskonforme Auswahl eines Präparats erfolgt im zweiten Schritt auf Grundlage der einzelnen Ergebnisse der unterschiedlichen Analysemethoden (10, 11). Die Verwendung unterschiedlicher Analysemethoden und Schwellenwerte bei der PD-L1-Testung für die Verabreichung der verschiedenen Immuncheckpoint-Inhibitoren gemäß Zulassung ist hierbei auf die Studiendesigns und verwendeten Methoden der Zulassungsstudien zurückzuführen (12, 13). Im Ergebnis dienen aber alle Testmethoden dazu, eine PD-L1-Positivität im Tumorgewebe nachzuweisen. Patienten, die keine PD-L1-Positivität aufweisen, sind vom zugelassenen Anwendungsgebiet von Tislelizumab grundsätzlich	– Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (nur für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1%) oder – Pembrolizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einem Combined Positive Score (CPS) ≥ 10) b) <u>Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % aufweisen und zudem keine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % und keinen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie: – Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil […]

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nicht erfasst. Durch die Einführung der Immuncheckpoint-Inhibitoren hat sich die Therapielandschaft in den letzten Jahren für Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit erhöhter PD-L1-Expression in der Erstlinientherapie weiterentwickelt, wobei Immuncheckpoint-Inhibitoren nun den Therapiestandard bei PD-L1-Positivität darstellen (3, 4). Somit gestalten sich die zVT-Optionen für die Labelpopulation von Tislelizumab in diesem Anwendungsgebiet wie folgt: • Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platin-basierter Kombinationschemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %) *oder* • Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (nur für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %) *oder*	Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV: Zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), der Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) vor. Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Pembrolizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie (für Patientinnen und Patienten mit einem CPS ≥ 10) Erwachsene mit einem fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in der Erstlinientherapie, die **keine** Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % **und keinen** CPS ≥ 10 aufweisen, fallen nicht in das Anwendungsgebiet von Tislelizumab, da sie nicht PD-L1-positiv sind.	Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen. Mit der deutschen S3-Leitlinie[2]und der ASCO-Leitlinie[3] (Stand: Januar 2023) liegen zwei hochwertige Leitlinien vor. Die Therapieentscheidung in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus wird laut den Leitlinien wesentlich durch die Tumorzell-PD-L1-Expression bzw. den Combined Positive Score (CPS)-Wert bestimmt. Mit dem vorliegenden Anwendungsgebiet kommt ein weiter Score – der Tumor Area Positivity(TAP)-Score – zur Bestimmung der PD-L1-Expression im Tumorgewebe von Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus hinzu, der mit den bisher verwendeten Bestimmungsmethoden (Tumorzell-PD-L1-Expression bzw. CPS) nicht gänzlich vergleichbar ist. Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus der in Betracht kommenden Arzneimittel wird für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in zwei Teilpopulationen in Abhängigkeit von den bisher verwendeten

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Scores PD-L1-Expression beziehungsweise dem CPS-Wert differenziert: a) <u>Erwachsene mit einem nicht-resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % und zudem eine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % oder einen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie</u> Entsprechend der Leitlinienempfehlungen sollte für Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einem PD-L1 CPS ≥ 10 Pembrolizumab in Kombination mit platin- und fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie eingesetzt werden. Zudem wird in der ASCO-Leitlinie für Patientinnen und Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 % Nivolumab in Kombination mit platin- und fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab empfohlen. Die Therapien Nivolumab in Kombination mit platin- und fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie oder

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab waren zum Zeitpunkt der finalen Abstimmung der Leitlinienkommission der deutschen S3-Leitlinie für das Ösophaguskarzinom noch nicht zugelassen. In den schriftlichen Äußerungen legen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dar, dass der Standard in der systemischen Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus abhängig von der PD-L1-Expression ist. Empfohlen werden Pembrolizumab in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie und Fluoropyrimidin bei einem CPS ≥ 10, sowie Nivolumab in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie und Fluoropyrimidin und die Chemotherapie-freie Option Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (jeweils bei einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1%). Dieser Stellenwert der Checkpoint-Inhibitor-Kombinationen wurde in den Stellungnahmen der Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren bestätigt. Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit platin- und fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie ergab für Erwachsene mit CPS ≥ 10 gegenüber Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 5. Mai 2022). Die Nutzenbewertung für Nivolumab ergab für die Kombination mit platin- und fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie für

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Erwachsene mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % gegenüber Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurde für Erwachsene mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % gegenüber Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschlüsse vom 20. Oktober 2022). In der Gesamtschau hat der G-BA die voranstehend genannten Therapieoptionen jeweils als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. b) <u>Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % aufweisen und zudem keine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 %</u>

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		und keinen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie Entsprechend S3-Leitlinienempfehlung kann für Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einem CPS ≤ 10 als palliative systemische Chemotherapie eine Kombinationstherapie aus einem Platin-Derivat und einem Fluoropyrimidin oder einem Taxan eingesetzt werden. Laut Leitlinie wurde in den zugrundeliegenden klinischen Studien häufig eine Kombinationstherapie von Cisplatin mit einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil oder Capecitabin) eingesetzt. Capecitabin und Oxaliplatin sind in der Indikation nicht zugelassen und werden daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. In den schriftlichen Äußerungen legen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dar, das für Patientinnen und Patienten mit einer niedrigen PD-L1- Expression entsprechend CPS < 10 oder einer Tumorzell-PD-L1-Expression von 0 der Standard eine Kombinationschemotherapie aus Cisplatin und 5-Fluorouracil ist. Zudem führen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften aus, dass, wenngleich keine vergleichenden Daten vorliegen, die vermutlich gleich wirksame

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Kombinationstherapie mit FOLFOX wegen der geringeren Toxizität ebenfalls empfohlen werden kann. Die Kombinationschemotherapie FOLFOX ist für die vorliegende Indikation nicht zugelassen und wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. In der S3-Leitlinie wird darauf hingewiesen, dass ein lebensverlängernder Effekt der systemischen palliativen Chemotherapie für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nicht gesichert ist. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind. In der Gesamtschau hat der G-BA Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. [2] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, S3-Leitlinie, Langversion 3.1; Juni 2022 [3] Shah MA et al. Immunotherapy and targeted therapy for advanced gastroesophageal cancer: ASCO guideline. J Clin Oncol 2023:Jco2202331.
S. II.18 Z. 7ff.	**2. Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation** **Position des IQWiG:**	Aus den Tragenden Gründen S. 12; Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen:

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	„Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore PD-L1 mit einem TAP-Score ≥ 5 % exprimieren[b] und • *eine Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % oder ein CPS ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie[c] (Fragestellung 1)* • *keine Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und kein CPS ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie[c] (Fragestellung 2)“* **Position der BeiGene Germany GmbH:** Das Anwendungsgebiet von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie umfasst Erwachsene mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP-Score ≥ 5 %) in Erstlinienbehandlung. Somit liegen alle Patienten mit **PD-L1-exprimierenden Tumoren** (TAP-Score ≥ 5 %) im Anwendungsgebiet und stellen die Patienten der GKV-Zielpopulation dar für die eine Chemotherapie in Kombination mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor indiziert ist.	Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zur Nutzenbewertung zugrunde gelegt. Die Angaben zu den Patientenzahlen sind mit Unsicherheiten behaftet. Zum einen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer in seiner Herleitung für den Anteil von Patientinnen und Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus einen geschlechtsübergreifenden Anteil. Bei der Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten Erkrankung bestehen Unsicherheiten bezüglich der Anteilswerte der Stadienverteilung und von Progressionsereignissen. Zum anderen bestehen Unsicherheiten durch die ausschließliche Berücksichtigung des TAP-Scores durch den pharmazeutischen Unternehmer. Für die Patientengruppe a) mit „Tumorzell-PD-L1- Expression ≥ 1 % oder CPS ≥ 10“, berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer den Schwellenwert der Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % nicht. Es ist unklar, ob Patientinnen und Patienten, die eine Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und einen TAP-Score von ≥ 5 % aufweisen,

Stellungnehmer: BeiGene Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		unberücksichtigt bleiben. Für Patientengruppe b) mit „keiner Tumorzell-PD-L1- Expression ≥ 1 % und keinem CPS ≥ 10“ ist unklar, ob durch die Nichtberücksichtigung einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 % und – stattdessen ausschließlicher Berücksichtigung von TAP ≥ 5 % bis < 10 % (vergleichbar mit CPS ≥ 5 bis < 10) – Patientinnen und Patienten berücksichtigt oder nicht berücksichtigt wurden.

Literaturverzeichnis

1. European Commission (EC). Commission Implementing Decision of 25.11.2024 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2023)6364(final) for “Tevimbra - tislelizumab”, a medicinal product for human use. 2024.
2. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report - Tevimbra - Tislelizumab - Procedure No. MEA/H/C/005919/II/0003 - 17 October 2024 - EMA/510875/2024 - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2024.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien Ösophaguskarzinom. 2024.
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Ösophaguskarzinom: Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Version 4.0 - Dezember 2023, AWMF-Registernummer: 021-023OL. 2023.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2022-B-332. 2023.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tislelizumab (Neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, PD-L1-Expression TAP-Score ≥ 5 %, Erstlinie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie) - Zweckmäßige Vergleichstherapie [Stand: November 2024]. 2025. [Available from: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1162/#zweckmaessige-vergleichstherapie, Accessed: 15.04.2025].
7. Liu C, Fang F, Kong Y, ElGabry EA. Tumor Area Positivity (TAP) score of programmed death-ligand 1 (PD-L1): a novel visual estimation method for combined tumor cell and immune cell scoring. Diagnostic pathology. 2023;18(1):48. Epub 2023/04/20.
8. Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie QuIP GmbH. Ösophaguskarzinome und Karzinome des gastro-ösophagealen Überganges. 2025. [Available from: https://www.pdl1portal.eu/ec-escc/#score, Accessed: 14.04.2025].
9. Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie QuIP GmbH. GC – Magenkarzinom. 2025. [Available from: https://www.pdl1portal.eu/gc/#score, Accessed: 14.04.2025].
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: : Nivolumab (D-823 + D-822) - Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 5. September 2022 von 10:00 Uhr bis 10:54 Uhr – Stenografisches Wortprotokoll –. 2022.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1969 Tislelizumab (Ösophaguskarzinom, fortgeschritten, Erstlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Stand: 28.03.2024). 2025.
12. Baretton GB, Lordick F, Gaiser T, Hofheinz R, Horst D, Lorenzen S, et al. Standardized and quality-assured predictive PD-L1 testing in the upper gastrointestinal tract. Journal of cancer research and clinical oncology. 2023;149(17):16231-8.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Pembrolizumab (D-1023 + D-1024) - Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses am 6. Mai 2024 von von 13:00 Uhr bis 13:56 Uhr – Stenografisches Wortprotokoll –. 2024.

5.2 Stellungnahme MSD Sharp & Dohme

Datum	15.04.2025
Stellungnahme zu	Tislelizumab/ Tevimbra®
Stellungnahme von	*MSD Sharp & Dohme*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
MSD ist der Ansicht, dass das Heranziehen der Inzidenz für die Herleitung der Patientenzahl ein nachvollziehbares Vorgehen dar-stellt, da es sich bei dieser Indikation um Patienten und Patientinnen mit schlechter Prognose und mit geringer Überlebenszeit handelt. Häufig wird die Tumorerkrankung erst in späteren Stadien diagnostiziert und die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 24 % für Frauen bzw. 25% für Männer[1]. Zudem ist davon auszugehen, dass ein prävalenter Patient mit hoher Wahrscheinlichkeit bereits behandelt worden wäre und sich somit in einer späteren Therapielinie befinden würde.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. Aus den Tragenden Gründen S. 12; Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen: Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zur Nutzenbewertung zugrunde gelegt. Die Angaben zu den Patientenzahlen sind mit Unsicherheiten behaftet. Zum einen berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer in seiner Herleitung für den Anteil von Patientinnen und Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus einen geschlechtsübergreifenden Anteil. Bei der Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten Erkrankung bestehen Unsicherheiten bezüglich der Anteilswerte der Stadienverteilung und von Progressionsereignissen. Zum anderen bestehen Unsicherheiten durch die ausschließliche Berücksichtigung des TAP-Scores durch den pharmazeutischen Unternehmer. Für die Patientengruppe a) mit „Tumorzell-PD-L1- Expression ≥ 1 % oder CPS ≥ 10“, berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer den Schwellenwert der Tumorzell-PD-L1-Expression von ≥ 1 % nicht. Es ist unklar, ob Patientinnen und Patienten, die eine Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und einen TAP-

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Score von ≥ 5 % aufweisen, unberücksichtigt bleiben. Für Patientengruppe b) mit „keiner Tumorzell-PD-L1- Expression ≥ 1 % und keinem CPS ≥ 10“ ist unklar, ob durch die Nichtberücksichtigung einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 % und – stattdessen ausschließlicher Berücksichtigung von TAP ≥ 5 % bis < 10 % (vergleichbar mit CPS ≥ 5 bis < 10) – Patientinnen und Patienten berücksichtigt oder nicht berücksichtigt wurden.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch Insititut. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile, [Zugriff am: 13.02.2025]

5.3 Stellungnahme LEO Pharma GmbH

Datum	16. April 2025
Stellungnahme zu	Tislelizumab/Tevimbra®
Stellungnahme von	LEO Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gemäß Fachinformation ist Tislelizumab (Tevimbra®) als Kombinationstherapie mit platinbasierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus (Oesophageal Squamous Cell Carcinoma, OSCC) bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % aufweisen, zugelassen. [1] Am 1. April 2025 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Tislelizumab. [2] Nach Veröffentlichung der Dossierbewertung des IQWiG möchte LEO Pharma GmbH diesbezüglich Stellung beziehen.	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
Im Rahmen der Herleitung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet ermittelt der pU die Verteilung der Subgruppen basierend auf dem Tumor Area Positivity (TAP)-Score, entsprechend der Zulassung. Das IQWiG legt korrekt dar, dass bisher kein Verfahren der Erstlinientherapie des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit einem TAP-Score ≥ 5 % vorliegt. [2] Die Zulassung von Pembrolizumab umfasst Erwachsene mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS) ≥ 10), wohingegen Nivolumab bei Erwachsenen mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % indiziert ist. [3, 4] Auf Grund der unterschiedlichen Charakterisierung der PD-L1-Expression erweist es sich als herausfordernd die korrekte	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. aus den Tragenden Gründen S. 4; 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: a) Erwachsene mit einem nicht-resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % und zudem eine

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zielpopulation abzuleiten. Eine Übertragung der Zielpopulation aus vorherigen Verfahren scheint daher mit Unsicherheiten behaftet.	Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % oder einen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie: − Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinations-chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1- Expression ≥ 1%) oder − Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (nur für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1%) oder − Pembrolizumab in Kombination mit einer platin- und fluoropyrimidinbasierten Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einem Combined Positive Score (CPS) ≥ 10) b) Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % aufweisen und zudem keine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % und keinen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie: − Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil […] Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV: Zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), der Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) vor. Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen. Mit der deutschen S3-Leitlinie[2]und der ASCO-Leitlinie[3] (Stand: Januar 2023) liegen zwei hochwertige Leitlinien vor. Die Therapieentscheidung in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus wird laut den Leitlinien wesentlich durch die Tumorzell-PD-L1-Expression bzw. den Combined Positive Score (CPS)-Wert bestimmt. Mit dem vorliegenden Anwendungsgebiet kommt ein weiter Score – der Tumor Area Positivity(TAP)-Score – zur Bestimmung der PD-L1-Expression im Tumorgewebe von Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus hinzu, der mit den bisher verwendeten Bestimmungsmethoden (Tumorzell-PD-L1-Expression bzw. CPS) nicht gänzlich vergleichbar ist. Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus der in Betracht kommenden Arzneimittel wird für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in zwei Teilpopulationen in Abhängigkeit von den bisher verwendeten Scores PD-L1-Expression beziehungsweise dem CPS-Wert differenziert: a) <u>Erwachsene mit einem nicht-resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % und zudem eine</u>

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % oder einen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie Entsprechend der Leitlinienempfehlungen sollte für Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einem PD-L1 CPS ≥ 10 Pembrolizumab in Kombination mit platin- und fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie eingesetzt werden. Zudem wird in der ASCO-Leitlinie für Patientinnen und Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 % Nivolumab in Kombination mit platin- und fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab empfohlen. Die Therapien Nivolumab in Kombination mit platin- und fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab waren zum Zeitpunkt der finalen Abstimmung der Leitlinienkommission der deutschen S3-Leitlinie für das Ösophaguskarzinom noch nicht zugelassen. In den schriftlichen Äußerungen legen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dar, dass der Standard in der systemischen Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus abhängig von der PD-L1-Expression ist. Empfohlen werden Pembrolizumab in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie und Fluoropyrimidin bei einem CPS ≥ 10, sowie Nivolumab in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie und Fluoropyrimidin und die Chemotherapie-freie Option Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (jeweils bei einer Tumorzell-PD-L1-

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Expression ≥ 1%). Dieser Stellenwert der Checkpoint-Inhibitor-Kombinationen wurde in den Stellungnahmen der Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren bestätigt. Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit platin- und fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie ergab für Erwachsene mit CPS ≥ 10 gegenüber Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 5. Mai 2022). Die Nutzenbewertung für Nivolumab ergab für die Kombination mit platin- und fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie für Erwachsene mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % gegenüber Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurde für Erwachsene mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % gegenüber Cisplatin in Kombination mit 5- Fluorouracil ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Beschlüsse vom 20. Oktober 2022). In der Gesamtschau hat der G-BA die voranstehend genannten Therapieoptionen jeweils als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	b) Erwachsene mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % aufweisen und zudem keine Tumorzell-PD-L1 Expression ≥ 1 % und keinen Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 aufweisen; Erstlinientherapie Entsprechend S3-Leitlinienempfehlung kann für Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einem CPS ≤ 10 als palliative systemische Chemotherapie eine Kombinationstherapie aus einem Platin-Derivat und einem Fluoropyrimidin oder einem Taxan eingesetzt werden. Laut Leitlinie wurde in den zugrundeliegenden klinischen Studien häufig eine Kombinationstherapie von Cisplatin mit einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil oder Capecitabin) eingesetzt. Capecitabin und Oxaliplatin sind in der Indikation nicht zugelassen und werden daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. In den schriftlichen Äußerungen legen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dar, das für Patientinnen und Patienten mit einer niedrigen PD-L1- Expression entsprechend CPS < 10 oder einer Tumorzell-PD-L1-Expression von 0 der Standard eine Kombinationschemotherapie aus Cisplatin und 5-Fluorouracil ist. Zudem führen die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften aus, dass, wenngleich keine vergleichenden Daten vorliegen, die vermutlich gleich

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wirksame Kombinationstherapie mit FOLFOX wegen der geringeren Toxizität ebenfalls empfohlen werden kann. Die Kombinationschemotherapie FOLFOX ist für die vorliegende Indikation nicht zugelassen und wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. In der S3-Leitlinie wird darauf hingewiesen, dass ein lebensverlängernder Effekt der systemischen palliativen Chemotherapie für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nicht gesichert ist. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet sind. In der Gesamtschau hat der G-BA Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. [2] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, S3-Leitlinie, Langversion 3.1; Juni 2022 [3] Shah MA et al. Immunotherapy and targeted therapy for advanced gastroesophageal cancer: ASCO guideline. J Clin Oncol 2023:Jco2202331.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1. BeiGene Ireland Limited. Fachinformation Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: November 2024). 2024.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). A24-129 – Tislelizumab (Ösophaguskarzinom, fortgeschritten, Erstlinie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8270/2025-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tislelizumab_D-1148.pdf [aufgerufen am: 15.04.2024].
3. Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Januar 2025). 2025.
4. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Februar 2025). 2025.

5.4 Stellungnahme vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.04.2025
Stellungnahme zu	Tislelizumab (Tevimbra)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* *Hausvogteiplatz 13* *10117 Berlin* *Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. April 2025 eine Nutzenbewertung zu Tislelizumab (Tevimbra) von BeiGene Germany GmbH veröffentlicht. Tislelizumab ist unter anderem zugelassen als 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 ≥ 5% exprimieren. Der G-BA unterteilt in Patient:innen, deren Tumore A) eine Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % oder einen CPS ≥ 10 aufweisen und B) keine Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % und keinen CPS ≥ 10 aufweisen. Für die Patientengruppe A) legt der G-BA Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie (Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %) oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 %) oder Pembrolizumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Chemotherapie (CPS ≥ 10) als zweckmäßige Vergleichstherapie fest, welche für Patientengruppe B) Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil lautet. Für beide Patientengruppen sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an, da die vom pharmazeutischen Unternehmen vorgelegte Teilpopulation als nicht für die Nutzenbewertung geeignet eingestuft wird.	Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.5 Stellungnahme Prof. Alexander Quaas, Institut für Pathologie, Uniklinik Köln

Datum	22.04.2025
Stellungnahme zu	Tislelizumab / TEVIMBRA Vorgangsnummer *2025-01-01-D-1148*
Stellungnahme von	Prof. Alexander Quaas, Institut für Pathologie, Uniklinik Köln

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. A. Quaas

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stellungnahme zu Vorgangsnummer 2025-01-01-D-1148 Zur Testung der PD-L1 Expression bei Tumoren wird mit einem geeigneten immunhistochemischen Antikörper und -färbemethode die Expression von PD-L1 auf den Tumorzellen (und ggf. Entzündungszellen) ermittelt.	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. A. Quaas

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
A24-129, S. I.10 ff	Testung der PD-L1 Expression **Stellungnahme:** Tislelizumab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen für Patientinnen und Patienten deren Tumoren einen PD-L1 TAP-Score ≥ 5 % aufweisen. Weiterhin werden unterschiedliche Zelltypen für die Bewertung betrachtet. Beim CPS und TAP-Score werden neben der Tumorzellmembranfärbung auch die PD-L1 Expression auf Entzündungszellen (membranär oder zytoplasmatisch) herangezogen. Während der CPS die PD-L1 Expression auf alle Tumorzellen bezieht und einen Maximalwert von 100 annehmen kann, ist der TAP-Score ein Flächenmaß und wird in Prozent der Fläche PD-L1-positiver Zellen angegeben. Ein morphologischer Unterschied zwischen CPS und TAP-Score besteht in der Art der Entzündungszellen, die berücksichtigt werden dürfen – während beim TAP-Score alle Entzündungszellen berücksichtigt werden, wird die potentielle PD-L1 Expression neutrophiler Granulozyten beim CPS nicht berücksichtigt.[1]	Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. A. Quaas

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1: 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 Apr 19;18(1):48. doi: 10.1186/s13000-023-01318-8. Erratum in: Diagn Pathol. 2025 Feb 18;20(1):20. doi: 10.1186/s13000-025-01605-6. PMID: 37076889; PMCID: PMC10114344.

5.6 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)

Datum	22. April 2025
Stellungnahme zu	Tislelizumab, Ösophaguskarzinom, Plattenepithelkarzinom
Stellungnahme von	*AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie* *DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,* *DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

<table>
<tr><th>Allgemeine Anmerkung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td>

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Tislelizumab (Tevimbra®) ist ein weiteres Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Therapie des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus. Tislelizumab wird angewendet in Kombination mit platinbasierter Chemotheraie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms bei PD-L1-exprimierenden Tumoren (TAP ≥5). Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Tislelizumab

<table>
<tr><th rowspan="2">Sub-gruppen</th><th rowspan="2">ZVT</th><th colspan="2">pU</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr>
<tr><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th><th>Zusatz-nutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th></tr>
<tr><td>PD-L1 positiv</td><td>Nivolumab + Chemotherapie
Nivolumab + Ipilimumab
Pembrolizumab + Chemotherapie</td><td>Nicht beansprucht</td><td>-</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr>
<tr><td>PD-L1 negativ</td><td>Cisplatin in Kombination mit 5Fluorouracil</td><td>Nicht quantifizierbar</td><td>Hinweis</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr>
</table>

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

</td><td>Die zusammenfassenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der pharmazeutische Unternehmer ordnet Patientinnen und Patienten (Pat.) mit einer PD-L1-Expression von ≥ 10 % (TAP-Score ≥ 10 %) der Subgruppe 1 und Pat. mit einer PD-L1-Expression von ≥ 5 % bis < 10 % (TAP-Score ≥ 5 % bis < 10 %) der Subgruppe 2 zu. Unterlagen für Subgruppe 1 werden im Dossier nicht präsentiert. Vergleichstherapie wäre der Einsatz einer Kombination aus Immuncheckpoint-Inhibitor mit Chemotherapie oder einem anderen Immuncheckpoint-Inhibitor [1-4]. Tislelizumab ist ein neuer Anti-PD-1-Antikörper. In der Zulassungsstudie RATIONALE-306 bei Pat. mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus wurden 649 Pat. randomisiert in Chemotherapie + Placebo (Platin / 5-FU oder Platin / Paclitaxel) vs. Chemotherapie + dem PD-1 Inhibitor Tislelizumab. Das Gesamtüberleben war in der Gruppe mit Tislelizumab signifikant verbessert mit einer Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 10,6 auf 17,2 Monate (HR 0,66; p<0,0001) [5]. In der Gesamtbewertung der Zulassungsstudie mittels der ESMO MCBS Version 1.1 erhält Tislelizumab den Grad 4 (1 niedrig – 5 hoch) [6]. **Für Subgruppe 2 werden 30 Pat. aus der Zulassungsstudie RATIONALE 306 identifiziert und ausgewertet. Wir halten diese Patientengruppe für zu klein für eine belastbare Nutzenbewertung in dieser Indikation und verzichten auf eine ausführliche Stellungnahme.** In der Versorgung sehen wir Tislelizumab als vierte Therapieoption bei Pat. mit PD-L1+ Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in der Erstlinie. In der Versorgung sehen wir Tislelizumab als vierte Therapieoption bei Pat. mit PD-L1+ Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in der Erstlinie.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Methodik zur Quantifizierung der PD-L1-Expression Es gibt kleine aber feine Unterschiede zwischen den 3 Zulassungsstudien KN- 590, CM- 648 und Rationale 306, die alle mit einem Chemotherapiebackbone in der Indikation ESCC 1st line zugelassen sind. Die PD-L1 Testung erfolgte bspw. mittels des VENTANA SP263 Assays in der RATIONALE 306, was die Vergleichbarkeit mit dem CPS-Score, mit dem man es ja didaktisch vergleicht, erschwert. Der CPS beschreibt # PD-L1-positive Tumorzellen, Lymphozyten, Makrophagen geteilt durch Gesamtzahl der Tumorzellen x 100, der TAP- Score beschreibt Fläche der PD-L1- positiver Tumorzellen und Immunzellen gelteilt durch Tumorfläche x 100, soll heißen, dass trotz Ähnlichkeit der Scorings (Raymond E 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. Oral Presentation at ESMO GI 2024.) diese nicht gänzlich vergleichbar sind und somit der Pathologe einen zusätzlichen Score vorlegen sollte, um dieses Medikament zu verschreiben. Die Studien, mit denen die RATIONALE 306 konkurriert, sind die KN- 590 und die CM- 648. Das Besondere in der Rationale 306 war, das seine Investigator-chosen chemotherapy (platinum/fluoropyrimidine vs platinum/paclitaxel) gewählt werden konnte, also auch eine Platin- Taxan-basierter Backbone, was für die Zulassung von Bedeutung ist. Pembrolizumab ist ab einen CPS von 10 mit einem Platin- Fluropyrimidin – Backbone zugelassen, Tislelizumab bereits ab einem TAP- Score von 5 mit der Möglichkeit ein Taxan in der 1st line einzusetzen und sogar mit Cis- oder Oxalipatin. N= 15 (Arm A) + und n=12 (Arm B) pts. der Population der Rationale 306 erhielten sogar die vergleichsweise ungewöhnliche Kombination aus Taxan + Oxaliplatin. Auch die vergelichende CM- 648 lies nur einen Platinum- 5Fu basierten Bachbone zu oder aber die Kombination aus Nivolumab und Ipililumab. In der CM- 648 wurde allerdings analog des TPS (# PD-L1-positive Tumorzellen geteilt durch Gesamtzahl der Tumorzellen x 100) getestet.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Falls nun der Patient keine positiven Tumorzellen auf PD-L1 hat, aber Immunzellen und diese den TAP von 5 erreichen und nicht den CPS von 10, dann ist Tislelizumab in dieser Lücke eine echte Therapiealternative. Auch die Möglichkeit der Therapie mittels einer Taxan- Doublette (bspw. auch FLT) ist eine neuartige Option, die formal weder mit Pembro- noch Nivolumab möglich ist. Zum formalen Vergleich zeigte die 3 Studien im Cross- trial comparison der Gruppe aller randomisierter pts. in der CM648 nach 12mo ein OS von 54% vs. 65% in der Rationale 306 mit IO+Chemo. Die Chemotherapie only-Arme zeigten jeweils 44% vs. 44.9% nach 12mo. Die KN590 zeitgte @ 12mo 51mo für IO+Chemo und im Cht only 38% @12mo. Bei den Patienten mit CPS 10 oder mehr, resp. TAP 10 oder mehr zeigte KN590 @12mo 55% OS während Rationale 306 67.4% zeigen konnte. Es zeigt sich also in den formal unzulässigen Cross- trial Vergleichen, dass Tislelizumab jeweils in der Effektivität etwas besser ist, bei im Vergleich relativ ähnlich Verlaufenden SOC- Armen, was Tislelizumab durchaus zu einem überlegenswerten Medikament für den Einsatz in der Praxis macht.	

Literaturverzeichnis

1. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Dezember 2023. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/021-023OL.html
2. Lorenzen S et al.: Ösophaguskarzinom, Onkopedia, September 2024. Ösophaguskarzinom — Onkopedia
3. 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;398:759-771. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01234-4
4. Doki Y, Ajani J, Kato K et al. Nivolumab combination therapy in advanced esophageal squamous-cell cancer. N Engl J Med 2022;368:449-462. DOI:10.1056/NEJMoa2111380
5. 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;24:483-495. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00108-0
6. ESMO-MCBS Scorecards | ESMO

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung

des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Tislelizumab

Sitzung/Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 5. Mai 2025

von 13.00 Uhr bis 13.57 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **BeiGene Germany GmbH**:

Herr Stolskij

Frau Dr. Reinart

Frau Bauer

Herr Dr. Pägelow

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr PD Dr. Thuss-Patience

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS)**:

Herr Prof. Dr. Möhler

Herr Prof. Dr. Dr. Götze

Angemeldeter Teilnehmender des **Instituts für Pathologie, Uniklinik Köln**:

Herr Prof. Dr. Quaas

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Dr. Abromeit

Frau Cvejic

Angemeldete Teilnehmende der Firma **LEO Pharma GmbH**:

Frau Dr. Link

Frau Koch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA**:

Frau Treffler

Frau Streicher

Frau Pichl

Frau Seitz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG**:

Frau Horn

Frau Dr. Kliemt

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Astellas Pharma GmbH**:

Herr Dr. Rauchensteiner

Frau Dr. Büssgen

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Gilead Sciences GmbH**:

Herr Dr. Hack

Frau Dr. Prasad

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 13:00 Uhr

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Einen schönen guten Tag, meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Montag, unser Anhörungstag. Wir haben uns heute Morgen schon warmgelaufen und gehen jetzt in die zweite Halbzeit, dazu begrüße ich Sie.

Mein Name ist Jörg Niemann. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied im Gemeinsamen Bundesausschuss und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel. Ich vertrete heute Herrn Professor Hecken.

Wir haben jetzt zweimal hintereinander die Befassung mit einem Wirkstoff im Zuge eines gebündelten Verfahrens. Das dient der Effizienzerhöhung und erleichtert die Terminsteuerung für alle Beteiligten, im Grunde eine gute Sache. Wir müssen uns etwas konzentrieren, damit wir das gemeinsam gezielt und strukturiert hinbekommen. Da bin ich sehr zuversichtlich.

Die heutige Anhörung bezieht sich auf den Wirkstoff Tislelizumab, hier zunächst in drei verschiedenen Anwendungsgebieten. Im Teil eins geht es darum, dass der Wirkstoff in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen und metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei erwachsenen Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 aufweisen, angewendet wird.

Mein Vorschlag ist, dass ich die anderen beiden Gebiete auch vorstelle und wir die Struktur gemeinsam soweit geklärt haben, um dann Stück für Stück in die einzelne Abarbeitung zu kommen. Im zweiten Teil unserer heutigen Anhörung geht es wiederum um diesen Wirkstoff, jetzt als Monotherapie in der Anwendung zur Behandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten.

Der dritte Teil dieser Zusammenfassung im Gebiet Ösophagus-Magenkarzinom bezieht sich auf die Anwendung von Tislelizumab in Kombination mit platin- und fluoropyrimidinbasierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei erwachsenen Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 aufweisen. Das sind die drei Gebiete, über die wir heute sprechen.

Basis der heutigen Anhörung sind die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. März 2025 und das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Dossier. Zu den drei Gebieten sind schriftliche Stellungnahmen eingegangen, die ich jeweils einzeln kurz aufrufe. Zum Teilgebiet 1: Stellungnahmen von BeiGene Germany GmbH, außerdem von Leo Pharma GmbH und MSD Sharp & Dohme GmbH, für die Fachgesellschaften haben sich die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sowie die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen mit einer gemeinsamen Stellungnahme eingebracht. Zusätzlich ist als Fachexperte Herr Professor Quaas vom Institut für Pathologie der Uni Klinik Köln mit einer Stellungnahme vertreten und schließlich der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Zu dem Teil 2, über den wir heute sprechen, sind Stellungnahmen eingegangen von BeiGene Germany GmbH, der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, AIO, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGHO, und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen, DGVS, wiederum als gemeinsame Stellungnahme, darüber hinaus eine Stellungnahme von MSD

Sharp & Dohme GmbH, von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller, vfa.

Zu unserem dritten Teil sind Stellungnahmen eingegangen: wiederum vom pharmazeutischen Unternehmer BeiGene Germany GmbH und der Arbeitsgemeinschaft Internistischer Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, wiederum als gemeinsame Stellungnahme. Von den pharmazeutischen Unternehmen gibt es eine Stellungnahme von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Astellas Pharma GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Gilead Science GmbH und von MSD Sharp & Dohme GmbH und des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie immer wird bei unseren Anhörungen ein Wortprotokoll geführt, dafür muss ich zunächst die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer BeiGene Germany müssten anwesend sein Herr Stolskij, Frau Dr. Reinart, Frau Bauer und Herr Dr. Pägelow, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr PD Dr. Thuss-Patience und Herr Professor Dr. Wörmann,

> (Herr PD Dr. Thuss-Patience, DGHO: Ich bin da. Herr Professor Wörmann kommt gleich wahrscheinlich auch dazu. Der ist noch in einer Parallelsitzung. Das hat er mit gerade geschrieben.)

– Haben Sie vielen Dank. – für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Herr Professor Dr. Möhler und Herr Professor Dr. Dr. Götze, für das Institut für Pathologie der Uniklinik Köln Herr Professor Dr. Quaas, für MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Abromeit und Frau Cvejic, für LEO Pharma Frau Dr. Link und Frau Koch, für Bristol-Myers Squibb Frau Treffler, Frau Streicher, Frau Pichl und Frau Seitz, für AbbVie Deutschland Frau Horn und Frau Dr. Kliemt, für Astellas Pharma Herr Dr. Rauchensteiner und Frau Dr. Büssgen, für Gilead Sciences Herr Dr. Hack und Frau Dr. Prasad sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Damit sind wir im Grunde mit der Vorrede durch. Meine Frage wäre an den pharmazeutischen Unternehmer: Sie erhalten die Gelegenheit, jetzt einzuführen. Möchten Sie es so machen, dass wir das dreiteilen, dass Sie jeden Teil extra machen? Oder möchten Sie das zusammengefasst vortragen? Wie haben Sie sich das vorgestellt?

Herr Stolskij (BeiGene): Wir machen das einmal allgemein, das reicht uns dann.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Stolskij, Sie haben das Wort. Bitte schön.

Herr Stolskij (BeiGene): Das ging schnell. Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Niemann! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst möchte ich meine Kolleginnen und meinen Kollegen, die heute mit mir hier sind, bitten, sich kurz vorzustellen.

Herr Dr. Pägelow (BeiGene): Schönen guten Tag, Dennis Pegelow mein Name. Ich bin verantwortlich für die Dossiererstellung gewesen und freue mich auf den heutigen Austausch.

Frau Dr. Reinart (BeiGene): Hallo. Nina Reinart ist mein Name. Ich bin heute für die medizinischen Fragestellungen verantwortlich.

Frau Bauer (BeiGene): Guten Mittag. Mein Name ist Anna-Lena Bauer. Ich war ebenso verantwortlich für die Dossiererstellung.

Herr Stolskij (BeiGene): Vielen Dank an das Team. Mein Name ist Alexander Stolskij, und ich leite den Bereich Market Access bei BeiGene Deutschland. – Sie haben es schon gesagt, Herr Niemann, aber in aller Kürze: Heute geht es um Tislelizumab, unseren PD-L1-Inhibitor. Die drei Anwendungsgebiete, die heute im Fokus stehen, sind: Tislelizumab zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus in der ersten und in der zweiten Linie und

Tislelizumab zur Erstlinienbehandlung des Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs.

Wir haben Tislelizumab im September letzten Jahres in Deutschland eingeführt und unsere Dossiers im Dezember als Bündel in sechs Anwendungsgebieten insgesamt eingereicht. Die ersten drei Indikationen besprechen wir jetzt, und gleich im Anschluss dürfen wir zu den drei Anwendungsgebieten beim Lungenkarzinom sprechen.

Ich gehe im Folgenden auf drei Punkte ein, zum einen auf den heutigen Stellenwert moderner Immuntherapien, vor allem bei den eben genannten Indikationen, des Weiteren auf die zweckmäßige Vergleichstherapie und schließlich auf den nach wie vor bestehenden hohen medizinischen Bedarf. Was ist der Stellenwert moderner Immuntherapien? In der vergangenen Dekade hat ein Paradigmenwechsel von der Chemotherapie zu modernen Immuntherapien wie Tislelizumab stattgefunden. Chemotherapeutische Regime kommen heute eigentlich nur noch dann zum Einsatz, wenn moderne Immuntherapien nicht angezeigt sind.

Warum ist das so? Der Wirkmechanismus von Checkpoint-Inhibitoren wie Tislelizumab unterscheidet sich grundlegend von dem der Chemotherapie. Sie unterstützen das Immunsystem der Erkrankten in dessen natürlicher Funktion, die Tumorzellen zu bekämpfen. Gegenüber dem bisher geltenden Standard, den Chemotherapien, beweisen alle modernen Immuntherapien eine stark verbesserte Wirksamkeit bei gleichzeitig guter Verträglichkeit für die Patientinnen und Patienten. Tislelizumab reiht sich hier mit absolut überzeugenden Daten in diesem neuen Therapiestandard ein, der für viele Patientinnen und Patienten einen echten Unterschied macht.

Für das Ösophaguskarzinom sehen wir mit Tislelizumab in der ersten Linie das längste Gesamtüberleben in der Wirkstoffklasse. Beim Magenkarzinom sehen wir beim Gesamtüberleben den zweitbesten Wert. Aber der oben genannte Paradigmenwechsel erreicht uns jetzt auch hier im AMNOG. Unsere Studien, die Tislelizumab gegen Chemotherapien untersucht haben, sind nun nicht mehr geeignet, einen Zusatznutzen abzuleiten. Das Ergebnis der Nutzenbewertungen können wir daher nachvollziehen und haben es auch größtenteils antizipiert. Gleichwohl stellt sich für uns aber die Frage nach der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gerade beim Adenokarzinom des Magens hat sich die zweckmäßige Vergleichstherapie zeitgleich mit der Einreichung des Dossiers geändert. Diese Änderung führte zu einer Aufteilung der Populationen, die wir nicht nachvollziehen können. Wann kommen heutzutage PD-L1-Inhibitoren zum Einsatz? Was bedeutet das für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie?

Die Wirkstoffe und speziell Tislelizumab kommen zum Einsatz, wenn im Tumorgewebe das Protein PD-L1 exprimiert wird. Daher wird sowohl gemäß der deutschen S3-Leitlinie als auch der „Onkopedia“-Leitlinie vor Beginn einer Therapie die histologische Bestimmung des PD-L1-Expressionsstatus empfohlen. Auch die Zulassungsbehörden sind bei dieser Wirkstoffklasse inzwischen dazu übergegangen, den Einsatz der Antikörper davon abhängig zu machen, ob das Tumorgewebe, vereinfacht gesagt, PD-L1-positiv ist oder nicht. Diese Expression kann man mit verschiedenen Testmethoden feststellen, und alle Testmethoden haben das gleiche Ziel: Ist das Tumorgewebe PD-L1-positiv oder nicht? Danach muss sich die zweckmäßige Vergleichstherapie richten. Das Anwendungsgebiet von Tislelizumab ist hier eindeutig und ermöglicht eine eindeutige zVT-Setzung.

Wo sind wir uns einig? Für Patientinnen und Patienten, die einen TAP-Score > 5 haben, kann die Chemotherapie nicht zVT sein. Wo sind wir uns nicht einig? Haben die Patientinnen und Patienten einen TAP-Score < 5, dann kommt zwar eine Chemotherapie in Betracht, aber das ist nicht mehr das Anwendungsgebiet von Tislelizumab. Das IQWiG sagt es in der Bewertung

selbst. Eine Schnittmengendiskussion zu den unterschiedlichen Testmethoden und Grenzwerten ist rein theoretischer Natur.

Zum Abschluss möchte ich auf den therapeutischen Bedarf zu sprechen kommen. Es sind in der letzten Dekade große Fortschritte durch diese Wirkstoffklasse erzielt worden. Dennoch ist für Patientinnen und Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium im Allgemeinen keine kurative Therapie mehr möglich. Daran können auch die Immuncheckpoint-Inhibitoren nichts ändern. Die Therapie erfolgt daher palliativ mit dem Ziel, die Symptome zu lindern, die Lebensqualität zu erhalten, ein Tumoransprechen zu erzielen und damit das Gesamtüberleben zu verlängern. Hier überzeugen die Daten von Tislelizumab auf ganzer Linie. Dementsprechend sind wir davon überzeugt, dass Tislelizumab einen wichtigen Beitrag in der Versorgung leisten wird. Damit komme ich zum Ende meiner Einführung und freue mich auf die Diskussion. – Vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Ich danke Ihnen. Vielen Dank. – Wir kommen zur Fragerunde. Ich möchte die zunächst mit einer allgemeinen Frage übergreifend zu den drei Teilen beginnen. Eine Frage an die Kliniker: Wie beurteilen Sie den Stellenwert von Tislelizumab in der Versorgung im Verhältnis zu anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren? Gibt es eine Patientengruppe, für die Tislelizumab besonders geeignet ist? Wer möchte von den Klinikern dazu etwas sagen? – Ich sehe eine Hand, habe aber keinen Namen dazu.

Herr PD Dr. Thuss-Patience (DGHO): Ich habe meine Hand gehoben. Ich weiß nicht, wer noch.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Ich kann den Namen nicht erkennen. Herr Thuss-Patience, bitte schön.

Herr PD Dr. Thuss-Patience (DGHO): Wie die Firma BeiGene klar ausgeführt hat, sind die Checkpoint-Hemmer aus der Therapie nicht mehr wegzudenken. Sie verbessern das Überleben dramatisch. Beim Ösophagus-Plattenepithelkarzinom beispielsweise sind in der entsprechenden Studie mit Tislelizumab 44 Prozent versus 65 Prozent der Patienten nach zwölf Monaten noch am Leben, wenn sie einen Checkpoint-Hemmer erhalten. Ähnlich deutlich sind die Ergebnisse beim Adenokarzinom des Magens, sodass wir in den Leitlinien sicher empfohlen haben, dass eine PD-L1-Bestimmung erfolgen muss. Wenn der bestimmte Wert erreicht wird, muss ein Checkpoint-Hemmer hinzugenommen werden. Im Vergleich zu den anderen Checkpoint-Hemmern ist die Meinung der allermeisten Onkologen, dass es sinnvoll ist, wenn man eine weitere Option hat, aber Vergleiche zwischen den verschiedenen Checkpoint-Hemmern, Unterschiede zwischen den verschiedenen Checkpoint-Hemmern sind bisher in der Klinik nicht angekommen, sodass wir uns über ein weiteres Medikament freuen, aber nicht irgendwie eine Wertung innerhalb der verschiedenen Checkpoint-Hemmer durchführen würden.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Professor Dr. Dr. Götze, bitte.

Herr Prof. Dr. Dr. Götze (DGVS): Ich möchte ergänzen: Wenn man, das darf man natürlich nicht machen, die Studien gegenüberstellt, 648- oder auch die 590-Studie, ist Tislelizumab immer sogar einen Tick besser. Das darf man nicht vergleichen, wenn man die Arme vergleicht. Trotzdem will ich dazu anhalten, dass für die Patienten der Zusatznutzen, gerade beim Plattenepithelkarzinom, in dem Backbone besteht, weil das Backbone letztendlich nur praktisch platinbasiert ist, und Sie können auch hier ein Taxan hinzufügen. Das ist typisch für asiatische Studien, zum Teil auch mit einigen anderen Substanzen, die wir kennen. Das ist sehr effektiv, und es gibt dem Arzt eine andere Freiheit in der Behandlung.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Professor Dr. Möhler, bitte.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Ich kann mich dem anschließen. Wichtig für uns ist, dass wir die Toxizität im Blick haben. Wir werden auf dem amerikanischen Krebskongress und auf dem europäischen Krebskongress Daten zeigen, wo wir Nivolumab, Pembrolizumab und Tislelizumab insbesondere für die Grad-3-Toxizitäten verglichen haben. Hier sieht es so aus,

als ob das Tislelizumab bei gleicher Wirksamkeit weniger Grad-3-, also schwere Toxizitäten, hat.

Gleichzeitig ist zu betonen, dass sowohl Nivolumab als auch Pembrolizumab und Tislelizumab nur in bestimmten wöchentlichen Regimen gegeben werden können, zum Beispiel Pembro drei- oder sechswöchig, Nivo zwei- oder vierwöchig. Beim Tislelizumab haben wir die Möglichkeit, das ebenfalls zweiwöchig oder demnächst vierwöchig oder auch sechswöchig zu geben. Wir haben mit dem Tislelizumab sicher zusätzliche Optionen, es in Kombination mit unterschiedlichen Backbones zu kombinieren.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Möhler. – Das Vorgehen ist jetzt so, dass wir einmal aufrufen, ob es eine allgemeine Frage übergreifend zu den drei Teilen gibt. Danach rufen wir die drei Teile einzeln auf und diskutieren sie. Vorab die Frage: Gibt es noch eine Frage oder Nachfrage zu dem Wirkstoff an sich übergreifend über die drei Teilgebiete?

Frau Dr. Müller (KBV): Ich hatte mich zu allen dreien gemeldet.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Müller, ist das übergreifend?

Frau Dr. Müller (KBV): Ich habe mich mit einer Frage gemeldet, die mit Abstrichen alle drei Anwendungsgebiete betrifft, und ich glaube, Herr Broicher auch.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Dann sind Sie an der Reihe.

Frau Dr. Müller (KBV): Ich frage einmal das, was schon angesprochen wurde, nämlich die Frage: Mit welcher Methode bestimme ich, um den Cut-Off für Checkpoint-Inhibitoren festzulegen? Hier wurde der TAP-Score gewählt. Soweit ich weiß, liegen auch Daten aus den Studien eigentlich – – Ich rede jetzt von dem Dossier zum Plattenepithelkarzinom Firstline. Da wurden Daten nur für den TAP-Score vorgelegt. Dann haben wir in unserer zVT eine andere Methodik für die Cut-Offs gewählt, je nach Zulassung, und zwar für Nivolumab die PD-L1-Expression, die sich, wie gesagt, nur auf die Tumorzellen von ≥ 1 Prozent bezieht.

Für Pembrolizumab ein CPS, der wie der TAP-Score die Expression der Immunzellen einbezieht, von 10. Da ist eine wichtige Frage für uns, wie da die Übereinstimmung ist. Die Fachgesellschaften haben sich so geäußert, dass der CPS nicht gänzlich mit dem TAP-Score vergleichbar war. Ich wollte beim pU nachfragen, ob Sie dazu Informationen haben. Sie haben die, soweit ich informiert bin, nicht vorgelegt. Sie haben nur gesagt, es gebe eine weitgehende Übereinstimmung.

Gut, dann können Sie vielleicht auch zu dem Cut-Off in dieser Firstline Plattenepithelkarzinom ausführen, warum Sie dort einen Cut-Off von 5 gewählt haben, was sich nicht so ganz erschließt, wenn es eine weitgehende Übereinstimmung gibt, genau, das wüsste ich gerne und vielleicht auch von den Fachgesellschaften dazu, was sie für Erfahrungen, Kenntnisse haben, welche Relevanz in der klinischen Praxis TAP-Score, CPS und die PD-L1-Expression auf den Tumorzellen haben. Was wird angewendet? Werden alle drei angewendet?

Ich wollte darauf hinweisen – das hat Herr Grenz von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung schnell herausgesucht –: Es gibt eine Veröffentlichung, die das untersucht, aus dem JCO von 2024 von Klempner, die den CPS oder TAP bei der PD-L1-Positivität vergleicht. – Jetzt bricht gerade meine Verbindung zusammen. – Ich hoffe, Sie kennen es, moderate to almost-perfect Übereinstimmung haben die gefunden. Tut mir leid, ich habe gerade gleich keinen Zugriff mehr darauf. Ich versuche, es zu schicken. Ist Ihnen das bekannt, und können Sie zu diesem Themenkomplex etwas sagen? Es ist sehr schwierig, wenn wir für zVT andere Cut-Off wählen, als wir hier in der Studie vorliegen haben.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Müller. – Wer möchte das vom pharmazeutischen Unternehmer beantworten? – Frau Reinart, bitte.

Frau Dr. Reinart (BeiGene): Es gibt Untersuchungen, die den TAP-Score gegen den CPS-Score verglichen haben. Das ist eine Publikation von Liu et al., die hier eine weitestgehende

Übereinstimmung gezeigt hat. Wir haben uns für den TAP-Score entschieden. Der deckt mit seiner Färbung im Prinzip das mehr oder weniger gleiche Zellkollektiv ab wie der CPS-Score. Hier ist allerdings die Auswertung basierend auf der Fläche und nicht auf einer Einzelzellzählung. Daher rührt im Prinzip der Unterschied, sodass wir in den ursprünglichen Publikationen von einem visuellen CPS-Score gesprochen haben. Aber aus lizenzrechtlichen Gründen sprechen wir jetzt vom Tumor Area-Positivity-Score.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, ist damit die Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller (KBV): Haben Sie die Literatur, auf die Sie verwiesen haben, im Dossier vorgelegt? Vielleicht kann das IQWiG dazu etwas sagen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Pägelow hat sich dazu gemeldet.

Herr Dr. Pägelow (BeiGene): Wir haben in Modul 3 eine kurze Beschreibung zur Konkordanz hinterlegt, haben die aber nicht in Modul 4 angebracht.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Das IQWiG war von Frau Müller noch angefordert. Möchte vom IQWiG jemand etwas dazu sagen? – Das ist nicht der Fall. Frau Müller, ist das damit beantwortet?

Frau Dr. Müller (KBV): Die Frage an den pU, ja, wobei meine Nachfrage bei so einer wichtigen Frage ist, wenn wir einen Cut-Off für die zVT verwenden und Sie verwenden andere, der pU hat eine Pflicht, die entsprechenden notwendigen Nachweise zu erbringen, bin ich etwas überrascht. Vielleicht könnten Sie das noch nachreichen, dass Sie das nicht gleich vorgelegt hatten. – Dazu gibt es eine Meldung von einem Kliniker. Da hatte ich auch gefragt.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Möhler, bitte.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Ich darf Ihnen sagen, dass wir mit mir als Erstautor in „Advances of Therapy“ jetzt im Mai 2025 eine Publikation der RATIONALE-305 haben, wo wir retrospektiv die weltweite Zulassungsstudie untersucht haben, inwiefern der CPS-Score mit dem TAP-Score übereinstimmt. Hier haben wir eine Konkordanz von über 80 Prozent, insbesondere bei den hohen CPS- oder TAP-Werten, insbesondere bei TAP 5 und mehr. Hier ist eine hohe Konkordanz zu sehen. Es gibt eine weitere Publikation, und an der Publikation von Herrn Klempner war ich ebenfalls beteiligt.

Die Frage ist: Was ist einfacher? Wir haben erfreulicherweise unseren Freund aus Köln als Pathologen, der ebenfalls dazu Stellung beziehen kann; denn der TAP-Score ist ein Area-Code. Man kann viel einfacher entsprechend die Lymphozyten zählen, als wenn man das bei dem CPS-Score macht. Der TAP-Score ist bei anderen Tumorentitäten schon Standard. Insofern wird es beim Magen- oder beim Plattenepithelkarzinom wahrscheinlich sogar einfacher sein, wenn wir in der Zukunft den TAP-Score nehmen. Der wird auch schon für die anderen Immuntherapien zunehmend untersucht.

Herr Prof. Dr. Quaas (Institut für Pathologie, Uniklinik Köln): Jetzt fühlt sich der Freund aus Köln gleich angesprochen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Quaas, bitte.

Herr Prof. Dr. Quaas (Institut für Pathologie, Uniklinik Köln): Sie sehen hier am Zentrum mein Mikroskop. Ich bin Pathologe und habe täglich mit diesen Auswertungen zu tun. Um konkret auf Ihre Frage zu antworten: Der Unterschied zwischen TAP und CPS ist fast marginaler Natur. Dieses Marginale ist an einer Stelle zu benennen. Im TAP-Score werden alle Entzündungszellen, die PD-L1 exprimieren können, berücksichtigt, während der CPS zum Beispiel neutrophile Granulozyten eliminiert. Das macht es für den Pathologen relativ zeitaufwendig, einen CPS-Score zu erheben, weil er immer schauen muss, welche Entzündungszelle darf ich hier nicht mitzählen. Das ist beim TAP-Score einfacher.

Einmal in die Zukunft gedacht: Wir reden über Automatisierung und KI-Verfahren. Wird es eine KI, die bisher am CPS gescheitert ist, mit dem TAP einfacher haben? Das ist sicherlich einer der Gründe, warum der TAP zur Anwendung kommt, um das Zukunftsfeld der AI-Analytik vom PD-L1 am Gewebe zu ermöglichen.

Ein Teil Ihrer Frage beinhaltete, wo es signifikante Unterschiede zwischen TAP und CPS zu erwarten gibt. In meiner täglichen Routine der letzten zwei Jahre ist die praktisch nicht gegeben. Theoretisch kann man sich das vorstellen, in der Praxis spielt das keine Rolle. Wie Herr Möhler gerade ausgeführt hat, auch in seiner Studie, kann ich das im täglichen Erleben nur bestätigen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Quaas. – Herr Professor Wörmann hat sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur als Ergänzung: Die von Herrn Möhler zitierte Arbeit haben wir in unserer Stellungnahme aufgeführt, Referenz Nummer 10 beim Verfahren 1149, sodass das auch nachlesbar ist.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank für den Hinweis. – Frau Müller, damit ist das soweit beantwortet?

Frau Dr. Müller (KBV): Ja, vielen Dank. Das war sehr hilfreich. Das heißt, man kann im Prinzip weitestgehend eine direkte Übertragung, soweit es geht, wie man das vielleicht auch – – Wenn unterschiedliche Labore etwas bestimmen, hat man vielleicht auch minimal eine Abweichung zwischen TAP und CPS, aber wahrscheinlich nicht die PD-L1-Expression auf den Tumorzellen. Das ist etwas anders gelagert. Da gibt es – – Das hilft viel weiter. – Es war die Anschlussfrage an den pU, die aber schon das erste Dossier betrifft.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Das machen wir dann. Wir sind im Moment noch in dem Generellen, wenn Sie einverstanden sind. Dazu gibt es eine Nachfrage von Frau Dr. Ludwig.

Frau Dr. Ludwig (GKV): Ich habe dazu eine Nachfrage: Wird der TAP-Score jetzt schon regelhaft bestimmt? Oder wird nur eins von beiden, CPS oder TAP, bestimmt? Sie sagen, das ist weitgehend vergleichbar für die Klinik. Oder muss jetzt immer beides bestimmt werden? Oder wird es, wie gesagt, zukünftig nur noch eins geben?

Herr Prof. Dr. Quaas (Institut für Pathologie, Uniklinik Köln): Nein, es wird zukünftig – das kann ich aus der Pathologie beantworten – keinen einzelnen Score geben, sondern man wird die Kombination der verschiedenen Scores erst einmal beibehalten. Konkret wird man beim Ösophagus-, Magenkarzinom oder Lungenkarzinom die Scores kombiniert angeben, also TPS-, CPS- und den TAP-Score und nicht von dem einen auf das andere schließen. Das wäre nicht korrekt, sondern man würde die einzelnen Ergebnisse schriftlich niederlegen. So ist der aktuelle Stand. Ungefähr seit Ende letzten Jahres wird der TAP-Score auch beim Magen- und Ösophaguskarzinom berücksichtigt.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Quaas. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich mache meine schlechte Bemerkung von vorhin wieder gut. Wir waren bisher davon ausgegangen, dass die Zulassungsbedingungen hier bindend sind und dass in dieser Phase beides gefordert werden muss.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Wörmann. – Herr Stolskij, Sie haben sich gemeldet.

Herr Stolskij (BeiGene): Ich wollte auf eine Frage, die Frau Müller gestellt hat, antworten. Wie sind wir auf die 5 Prozent gekommen? Das war kein einfacher Prozess, sondern das war in einem langen und breiten Austausch mit der EMA, in dem verschiedene Grenzwerte diskutiert worden sind. Dann ist man auf die 5 Prozent gekommen, gleichwohl alle, und das habe ich in meinem Eingangsstatement gesagt. Worum geht es? Der Sinn und Zweck ist zu schauen, ob

diese Patienten PD-L1-positiv sind oder nicht. Danach bestimmt sich die Therapieentscheidung.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Stolskij. – Wir sind immer noch im allgemeinen Teil. Wir werden gleich im Detail in die drei Teilbereiche gehen. Ich habe noch eine Wortmeldung von Frau Kunz vom GKV-Spitzenverband.

Frau Dr. Kunz (GKV): Im Grunde wurde die Frage schon beantwortet. Maßgeblich ist der Unterschied darin zu begründen, dass die neutrophilen Granulozyten berücksichtigt werden. Meine Frage war: Wie oft weisen Granulozyten diesen PD-L1-Status auf? Weiß man aus der Erfahrung, ob das ein maßgeblicher Faktor ist? Oder ist das viel zu detailliert?

Herr Prof. Dr. Quaas (Institut für Pathologie, Uniklinik Köln): Die Frage ist total verständlich. Das habe ich gerade versucht zu beantworten. Theoretisch vorstellbar wäre ein Unterschied zwischen CPS- und dem TAP-Score aufgrund dieser unterschiedlichen Betrachtungsweisen der Entzündungszellen. In der Praxis spielt das keine große Rolle. Der CPS-Score ist schon einige Jahre alt. Wir haben in den letzten Jahren pathophysiologisch gelernt, dass auch neutrophile Granulozyten eine Funktion in der lokalen Immunantwort haben. Vermutlich ist das Hinzunehmen der neutrophilen Granulozyten, wie jetzt beim TAP-Score geschehen, pathophysiologisch sogar das Bessere und Richtigere. Insofern, um Ihre Frage zu beantworten: Es ist theoretisch vorstellbar, dass es einen Unterschied zwischen CPS und TAP gibt. Aber alle Studien und meine persönlichen Erfahrungen sagen, das spielt in der Praxis keine große Rolle.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Quaas. – Ist das soweit beantwortet, Frau Kunz?

Frau Dr. Kunz (GKV): Ja, vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Kunz. – Es gibt eine Wortmeldung von Herrn Professor Möhler.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Es gibt in der Pathologie zusätzlich die QuIP. Auch hier hat die Gesellschaft für Pathologie Ringversuche gestartet, sodass das TAP-Testen in ganz Deutschland in Kürze in der Breite etabliert ist.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Möhler. – Damit haben wir diese Dinge soweit abgearbeitet. Gibt es noch eine Frage zum Grundsätzlichen im Allgemeinen? – Das ist nicht der Fall. Damit rufe ich die einzelnen Teilgebiete auf, sodass wir das dort im Detail vertiefen können, sofern sich nicht vieles aus diesen grundsätzlichen Antworten bereits erledigt hat. Ich rufe den Teil 1 unserer heutigen Anhörung auf, nämlich die Anwendung von Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei erwachsenen Patienten usw. Gibt es zu Teil 1 weitere Fragen?

Ich habe eine an die Kliniker, mit der ich gerne beginnen möchte: In Ihrer Stellungnahme beschreiben Sie eine Lücke in Bezug auf die verschiedenen PD-L1-Scores, in der Tislelizumab eine Alternative darstellt. Als wie relevant würden Sie diesbezüglich den Stellenwert von Tislelizumab für die Versorgungspraxis einschätzen, auch in Verbindung mit der Frage, wie die verschiedenen PD-L1-Scores der jeweiligen Immuncheckpoint-Inhibitoren gemäß ihrer Zulassung in der Versorgungspraxis umgesetzt werden? Wer möchte antworten? – Ich sehe eine Wortmeldung. Herr Professor Dr. Dr. Götze, bitte.

Herr Prof. Dr. Dr. Götze (DGVS): Insofern relevant als dass, wenn man sich die Studie anschaut, in all randomized patients, also unabhängig vom PD-L1-Score, die Studien auch positiv sind. Wenn man schaut, die Pembro-Studie-590 hat praktisch Zulassung ab einem CPS von 10, was jetzt theoretisch übertragen ein TAP von 10 wäre und nicht von 5. Die Nivolumab-Studie hat eine Zulassung ab einem TPS von 1, was wieder ein anderes Scoring-Gebiet ist. Ein

Patient, der weder das eine noch das andere hat, sich genau dazwischen befindet – – Der TPS und CPS sind nicht vergleichbar. Dementsprechend ist diese Lücke schon relevant für den Patienten und eine gute Alternative.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist genau das, was wir geschrieben haben. Der Punkt hierbei war, glaube ich, noch das Problem, dass die letztlich ausgewertete Gruppe von Patienten nur 30 Probanden umschloss, was wir in der Auswertung für eine wirklich belastbare Aussage für schwierig halten.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Wörmann. – Gibt es noch weitere Ergebnisse? – Nein, das ist nicht der Fall. Ich rufe offiziell die Fragerunde auf. Gibt es weitere Fragen? – Frau Müller zu dem Teilpunkt 1.

Frau Dr. Müller (KBV): Ich sage einmal: Plattenepithel, Firstline, Ösophagus, damit das klar ist. Das IQWiG hat die Definition der Teilpopulation 2 – die Teilpopulation 2 ist die, für die überhaupt Daten vorgelegt wurden – kritisiert. Könnten Sie vielleicht dazu etwas sagen – weil sie sehr klein ist, es sind nur 30 Patienten aus der doch relativ großen Studie RATIONALE 306 –, wie Sie diese Teilpopulation genau definiert haben? Es geht um die, bei denen die platinbasierte Chemotherapie der Standard ist.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Das ist eine Frage an den pU. Herr Pägelow, bitte.

Herr Dr. Pägelow (BeiGene): Wir haben zunächst mit den Zulassungsbehörden, der Europäischen Arzneimittelagentur, die Herausforderung, dass uns bis kurz vor Zulassungserteilung nicht klar war, welchen PD-L1-Wert wir bekommen würden oder ob es generell eine Einschränkung hinsichtlich der PD-L1-Expression geben würde. Wir haben kurz vor Einreichung diesen PD-L1-Wert bekommen und bestmöglich versucht, anhand unseres zugelassenen Anwendungsgebietes mit Patienten mit einem TAP-Score von 5 Prozent die zVT gemäß G-BA abzubilden. Weil wir die Konkordanz auch gesehen haben, haben wir gesagt, wir haben 5 Prozent TAP-Expression, sprich: die Patienten, die mindestens 5 Prozent haben, und da wir ein CPS von < 10 haben, lagen dazwischen unsere Patienten, die wir annäherungsweise nach bestem Wissen und Gewissen abbilden wollten.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Pägelow. – Herr Professor Dr. Dr. Götze hat sich auch gemeldet. Oder war das noch die alte Hand?

Herr Prof. Dr. Dr. Götze (DGVS): Das war eigentlich noch die alte Hand, aber trotzdem kann man ergänzend hinzufügen: Wenn Sie in die Literatur schauen und sich andere Studien ansehen, JUPITER-06, ORIENT-Studie, CheckMate 648, 590, sehen Sie bei der Platte, dass der CPS-Score für die Wirksamkeit eines Immuncheckpoints nicht so relevant ist wie beim Adenokarzinom. Das heißt, es ist schon relevant, auch wenn es eine kleine Population sein kann. Für den Einzelpatienten kann es relevant sein, weil die Patienten gut funktionieren und weil die Platte beim Ösophagus dem Kopf-Hals-Tumor ähnlich ist, wo schon in der Zulassung niedrigere CPS-Score bestehen. Ich finde, das ist ein Punkt, der für den Patienten individuell einen großen Zusatznutzen bilden kann.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Götze. – Frau Müller, ist das soweit beantwortet?

Frau Dr. Müller (KBV): Ja, vielen Dank. Ich hatte mich auch gefragt, warum bei Pembrolizumab die Zulassung erst mit dem CPS ≥ 10, ich meine, das sind die Zulassungsstudien, erfolgt ist und hier ein TAP-Score, der weitestgehend vergleichbar ist, wie wir jetzt erfahren haben, ≥ 5. Aber nach dem, was Sie sagen, spielt es beim Plattenepithelkarzinom nicht so eine Riesenrolle, also bei den ersten beiden Anwendungsgebieten, über die wir hier diskutieren, das dritte Anwendungsgebiet ist Adenokarzinom, Magen und Übergang.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Dazu kommen wir gleich. – Frau Dr. Ludwig, Sie haben eine Frage.

Frau Dr. Ludwig (GKV): Das ist hier zu dem Thema eine Nachfrage, sowohl an den pU als auch an die Stellungnehmer. Wir sehen jetzt diese kleine Gruppe. Könnten Sie uns eine Prozentzahl sagen, wie groß diese Gruppe ist, die in der Praxis praktisch von den anderen Checkpoint-Inhibitoren nicht abgedeckt wird? Können Sie uns dazu etwas sagen? Wenn ich das vom pharmazeutischen Unternehmer in der Stellungnahme richtig verstanden habe, sieht er eigentlich diese Gruppe nicht mehr wirklich und beansprucht, anders als im Dossier dargestellt, dann keinen Zusatznutzen mehr, wenn ich das richtig verstanden habe.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer antworten? – Herr Pägelow, bitte.

Herr Dr. Pägelow (BeiGene): Wir haben versucht, das im Dossier so darzustellen, dass wir selber auch nicht in der Lage waren, einen Zusatznutzen abzuleiten. Wir haben zum einen sehr wenige Patienten, die durch den starken Zuschnitt übrig geblieben sind. Wir haben darüber hinaus einen Randomisierungsbruch, wodurch eine extrem hohe Verzerrung vorhanden ist, weil die Therapie nach Maßgabe des Arztes ein Stratifikationsfaktor war und dadurch die Studienpopulation so zerschnitten wurde, dass uns keine verlässliche Aussage möglich war. Wir sehen aber aus der gesamten Studie eine hohe Wirksamkeit im Gesamtüberleben, auch eine gute Handhabbarkeit, was die Sicherheit angeht und haben daher gesagt, wir können nicht davon ausgehen, dass es grundsätzlich keinen Zusatznutzen gibt und entsprechend einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Möhler, bitte.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Wir haben in der Situation bei der Erstlinie beim Plattenepithelkarzinom etwa 4.000 bis 6.000 Patienten im Jahr in Deutschland. Wir haben ungefähr 5 bis maximal 20 Prozent, die unter CPS 5 sind oder TAP-Score unter 5. Das ist sicher eine kleine Gruppe. Andererseits darf man nicht vergessen, dass die Patienten oft nicht schlucken können und oft auch in einem reduzierten Allgemeinzustand sind, sodass eine klassische Standardchemotherapie, insbesondere mit Cisplatin und 5-FU, doch deutliche Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen hat und daher für diese Patienten ein Checkpoint-Inhibitor eine Alternative in der Erstlinie darstellt. Insofern ist für uns in der Klinik wichtig, dass wir diese Substanzen verfügbar haben, die wir dann zum Beispiel auch mit einer reduzierten Dosis von Cisplatin oder 5-FU einsetzen können.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Herr Thuss-Patience, bitte.

Herr PD Dr. Thuss-Patience (DGHO): Ich möchte auch etwas von der Klinikerseite zu den verschiedenen Scores und den Messungen sagen. Es ist so, dass man das auch, Entschuldigung, nicht überbewerten kann. Es gibt den Sampling-Error, wenn man an verschiedenen Gewebestellen punktiert, ist der Score teilweise anders. Wenn man vor oder nach einer Chemotherapie punktiert, ist es nicht der gleiche Score. Wenn man den Primarius oder die Metastase punktiert, ist die Übereinstimmung nur so 80 Prozent mit dem Ergebnis. Deshalb weiß ich nicht, ob man die einzelnen Daten TAP 5 oder TAP 4 oder TAP 6 so überinterpretieren kann. Da muss man sozusagen auf dem Teppich bleiben.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Frau Ludwig, ist das damit beantwortet?

Frau Dr. Ludwig (GKV): Ja, noch nicht ganz von den Stellungnehmern. Ich habe zwar gehört, wie viele Patienten CPS oder einen TAP-Score unter 5 Prozent haben. Aber eigentlich interessiert uns das Delta dieser Patienten, die wir in unsere, sagen wir etwas theoretische natürlich, aber Patientengruppe 2 einsortiert haben und die der pharmazeutische Unternehmer auch da einsortiert hat, wie groß das in der Praxis ist. Wir haben gesehen, in der Studie sind das nur sehr wenige Patienten. Aber es würde uns in der Praxis interessieren, wie viele Patienten das wären, die kein CPS über 10 und keine Tumorzellexpression über 1 Prozent haben, aber gemäß der Zulassung einen TAP-Score über 5 aufweisen. Wie viele sind das?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Kann jemand etwas dazu sagen? – Herr Professor Dr. Dr. Götze, bitte.

Herr Prof. Dr. Dr. Götze (DGVS): Das ist eine sehr spezielle Frage. Da muss man eigentlich in die 590-Daten schauen. Aber es gibt ein ESMO Open Paper von LEON AG. Darin ist zumindest das Adenokarzinom. Da sind Daten von Patienten, die 1 bis 9, also unter 10 haben, das sind 800 in jedem Arm. Das ist praktisch eine Metaanalyse der KEYNOTE 859/062 und der RATIONAL 305, die zwischen 5 und 9 sind, davon jeweils 200 pro Arm. Ich meine, da kann man sich das vielleicht ableiten.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Herr Thuss-Patience, bitte.

Herr PD Dr. Thuss-Patience (DGHO): Wenn man die drei Zulassungsstudien für PD-L1, Ösophagus Firstline sieht, wie viele Patienten aus der Gesamtpopulation die jeweilige Marge überschritten haben, dann waren das bei CPS 10 50 Prozent der Patienten, bei einem TPS 1 in der Studie mit Nivolumab 49 Prozent der Patienten und bei der Studie mit TAP ≥ 5 55 Prozent der Patienten. Man sieht zum einen, finde ich, dass diese verschiedenen Scores mehr oder weniger die gleiche Patientenpopulation betreffen. Wenn man ganz spitzfindig ist, beträgt der Unterschied bei TAP 55 Prozent, bei CPS 50 oder TPS 49, dann sind es vielleicht 5 Prozent mehr. Es ist, wenn überhaupt, eine kleine Gruppe. Ich glaube eher, dass in der Klinik mehr oder weniger die gleiche Patientenpopulation mit den drei verschiedenen Scoring-Methoden gefunden wird.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Herr Götze, hatten Sie sich noch einmal gemeldet oder ist das die alte Hand?

Herr Prof. Dr. Dr. Götze (DGVS): Das ist die alte Hand. Entschuldigung.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, kein Problem. – Wir sind weiterhin in dem Teil 1. Frau Müller, Sie haben sich noch gemeldet.

Frau Dr. Müller (KBV): Eine letzte Frage: Die Lücke definiert sich auch aus der Zulassung. Diese Daten zur Grad-3-Toxizität, von denen vorhin gesprochen wurde, liegen noch nicht vor, wurden auch nicht vorgelegt. Ich habe noch eine kurze Frage: In der Studie RATIONALE 306 wurde neben der, ich glaube, von Ihnen, Herr Thuss-Patience, als Standard bezeichneten Kombi Cisplatin und 5-FU, was wir auch als zVT benannt haben, auch Oxaliplatin als Alternative angeboten und statt 5-FU auch Capecitabin oder Paclitaxel. Können Sie vielleicht noch ein, zwei Worte dazu sagen, das war eine relativ große Studie, wie der Stellenwert dieser anderen Optionen in der Praxis ist?

Herr PD Dr. Thuss-Patience (DGHO): Sie haben mich direkt angesprochen, die anderen Kollegen können das sicher bestärken. Cisplatin wird in der Praxis durch Oxaliplatin weitgehend ersetzt. Auch beim Plattenepithel des Ösophagus verwenden die Kliniker größtenteils Oxaliplatin. Cisplatin hat auch einen Stellenwert, aber Oxaliplatin ist absolut gleichwertig, mindestens gleichwertig. Das orale Capecitabin kann das 5-FU ersetzen, sowohl beim Adeno- als auch beim Plattenepithelkarzinom.

In Asien ist eine Chemotherapie mit Paclitaxel plus Cisplatin als Firstline auch eine Möglichkeit. Das ist bei uns in Deutschland nicht so die gängige Therapie, aber es spricht nichts dagegen, dass man damit nicht genauso auch hier noch Erfahrung sammeln kann.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Götze, bitte.

Herr Prof. Dr. Dr. Götze (DGVS): Zur Ergänzung: Carboplatin/Paclitaxel ist der Standard der neoadjuvanten Therapie im CROSS-Protokoll. Das heißt, die Erfahrung liegt durchaus bei der Platte im Rahmen der Radiochemotherapie vor. Das ist von der Verträglichkeit anders als eine fluoropyrimidinbasierte Therapie. Deshalb ist das, glaube ich, eine echte Alternative für manche Patienten.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es noch Fragen zum Teil 1? – Das ist nicht der Fall.

Damit kommen wir zum Teil 2 in der Anwendung als Monotherapie nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten. Wer hat dazu Fragen? – Es liegt in der Natur der Sache, dass sich vieles schon erledigt hat oder haben könnte. Ich sehe zu dem zweiten Teil keine Fragen.

Dann komme ich zu unserem dritten Anhörungsteil, in dem es um die Anwendung in Kombination mit platin- und fluoropyrimidinbasierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten HER-2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs geht. Gibt es dazu Fragen? – Herr Broicher, KBV, bitte.

Herr Broicher (KBV): Ich möchte zur Sicherheit an die Kliniker nachfragen: Der pU hat eingangs ausgeführt, dass er hier im Anwendungsgebiet diese Patientengruppe 2 mit einer Tumor-PD-L1-Expression CPS-Score < 1 als nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sieht. Würden Sie dem zustimmen, dass das TAP ≥ 5 die Gruppe < CPS 1 ausschließt?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte antworten? – Herr Professor Möhler.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Vielen Dank, Herr Broicher. Sie haben vollkommen recht. Die Wirksamkeit der Checkpoint-Inhibitoren ist abhängig von der Expression des PD-L1. Je höher er ist, desto stärker wirkt die Immuntherapie, weil es den Gegenangriff des Tumors hemmt und dadurch die Chemotherapie zusätzlich verstärkt wird. Wir haben gerade bei den Adenokarzinomen bei CPS unter 5 oder TAP-Score unter 5 eine Hazard Ratio, die deutlich schlechter als 0,8 ist. Damit profitieren nur zwischen 10 und 15 Prozent der Patienten realistisch. Wir haben in der Situation beim Magenkarzinom immer noch die Möglichkeit, andere Kombinationen einzusetzen. Wir haben die Zulassung für Zolbetuximab. Wir testen genauso für Claudin. Insofern haben wir die Option, hier auszuwählen, ein anderes Medikament einzusetzen, auch wenn die Checkpoint-Inhibitoren in der Zweitlinie nicht zugelassen sind.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Möhler. – Gibt es dazu noch eine Ergänzung? – Das ist nicht der Fall. Haben wir noch weitere Fragen? – Das scheint auch nicht der Fall zu sein. Damit abschließend, wir haben heute ein sehr kompaktes Programm: Gibt es noch Fragen, die sich aufdrängen? Oder ist noch etwas offengeblieben? – Das ist nicht der Fall. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer hiermit die Gelegenheit, die wesentlichen Punkte der Anhörung aus seiner Sicht zusammenzufassen und damit eine Art Schlusswort für sich zu sprechen.

Herr Stolskij (BeiGene): Vielen Dank. – Zum Abschluss sind in meinen Augen zwei Punkte relevant: Zum einen, und das war erwartbar, ein großer Teil der Diskussion ist diese Schnittmengendiskussion zu PD-L1-Testmethoden nur theoretischer Natur. Die zVT-Setzung sollte daher in unseren Augen der Realität folgen.

PD-L1-positive Patientinnen und Patienten erhalten einen PD-L1-Inhibitor, der auch zVT sein muss. PD-L1-negative Patientinnen und Patienten erhalten eine Chemotherapie. Diese Patientinnen und Patienten liegen außerhalb des Anwendungsgebietes von Tislelizumab.

Schließlich: Wir sind stolz darauf, Tislelizumab in Deutschland anbieten zu dürfen. Warum? Ich zitiere gleich Professor Möhler, wonach wir für Tislelizumab sehr gute Daten bei der Sicherheit sehen. Insgesamt überzeugt aber Tislelizumab auf der Datenebene in vielen Anwendungsgebieten mit sehr langen Gesamtüberlebenszeiten, in denen nach wie vor ein hoher therapeutischer Bedarf besteht. Mit Tislelizumab bieten wir einen Wirkstoff an, der mit Effektivität, Sicherheit und Wirtschaftlichkeit überzeugt. Wir gehen davon aus, dass viele Patientinnen und Patienten von Tislelizumab profitieren werden.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Stolskij. Damit sind wir am Ende unserer Anhörung. Ich möchte mich ausdrücklich bei Ihnen für die intensive Diskussion bedanken. Ich danke auch den Klinikern, dass Sie uns Ihre Zeit heute zur Verfügung gestellt haben und weitere Aufklärung haben leisten können. Wir werden im Unterausschuss die Diskussion, die wir heute mit Ihnen hatten, werten und diskutieren, was hier vorgetragen wurde, um im Ergebnis zu einer entsprechenden Beschlusslage zu kommen. Damit schließe ich die Anhörung. Ich wünsche Ihnen allen einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 13:57 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

und

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2022-B-332 Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie

Stand: November 2024

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Tislelizumab
[nicht resezierbares, lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes Plattenepithelkarzinom des Ösophagus; Erstlinie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Radio(chemo)therapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: - Nivolumab: Beschlüsse vom 20.10.2022 - Pembrolizumab: Beschluss vom 05.05.2022
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tislelizumab L01FF09 Tevimbra	Anwendungsgebiet laut Positive Opinion vom 17.10.2024: <u>Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (OSCC)</u> Tislelizumab ist in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit einem nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten OSCC indiziert, deren Tumoren PD-L1 mit einem tumour area positivity (TAP) score ≥ 5% exprimieren.
Zytostatika	
5-Fluorouracil L01BC02 Ribofluor	- fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom
Cisplatin L01XA01 Cisplatin-Lösung Ribosepharm	- Zur Kombinationschemotherapie (auch in Verbindung mit Radiochemotherapie) bei fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen
Mitomycin L01DC03 Mitem	Mitomycin wird in der palliativen Tumortherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: - fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom
Immun-Checkpoint-Inhibitoren	
Ipilimumab L01XC11 Yervoy	YERVOY ist in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen indiziert.
Nivolumab	<u>Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)</u>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
L01XC17 Opdivo	OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen indiziert. OPDIVO ist in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen indiziert.
Pembrolizumab L01XC18 Keytruda	KEYTRUDA ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) angezeigt.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2022-B-332 (Tislelizumab)

Auftrag von:	Abt. AM
Bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	24. Januar 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 3
1 Indikation 4
2 Systematische Recherche 4
3 Ergebnisse 5
3.1 Cochrane Reviews 5
3.2 Systematische Reviews 5
3.3 Leitlinien 8
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 17
Referenzen 20
Anhang 22

Abkürzungsverzeichnis

AC	Adenocarcinoma
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CPS	Combined positive score
CT	Chemotherapy
(E)SCC	(Esophageal) squamous cell carcinoma
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastroesophageal junction
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hazard Ratio
ICI	Immune checkpoint inhibitors
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PFS	Progression-free survival
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
TPS	Tumor proportion score
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Ösophaguskarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (*https://www.google.com/*) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 10.01.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 518 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt neun Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Leone AG et al., 2022 [3].

Efficacy and activity of PD-1 blockade in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis with focus on the value of PD-L1 combined positive score

Fragestellung

Here we conducted a systematic review and meta-analysis on the efficacy and activity of programmed cell death protein 1 blockade in these patients, with focus on the value of programmed death-ligand 1 (PD-L1) combined positive score (CPS) for selecting patients who may benefit the most.

Methodik

Population:

- patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) enrolled in randomized trials as first- or subsequent-line therapies

Intervention/Komparator:

- anti-PD-(L1) agents with or without standard chemotherapy versus standard chemotherapy alone

Endpunkte:

- overall survival (OS), progression-free survival (PFS), overall response rate (ORR)

Recherche/Suchzeitraum:

- We reviewed PubMed, Cochrane Library, and EMBASE, for citations from January 2011 to 1 October 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N= 10, Five studies were conducted in first line and five in second or further line.

Charakteristika der Population:

Table 1. List of included studies with their individual features

Author/year	Trial/type of study	Ethnicity	No. pts	CPS ≥10/PD-L1 ≥1	Line of therapy	Histology	Median follow-up (months)	Arms	ORR (%)	PFS (HR, 95%CI)	OS (HR, 95%CI)	Risk of bias
Sun/2021	KEYNOTE590/ randomized	Asian and non	373 versus 376	143 versus 143[a]/NA	1st	ESCC & ADK		PEMBRO + CT versus CT alone	—	0.65 (0.54-0.78)[b]	0.72 (0.60-0.88)[b]	Low
Kojima/2020	KEYNOTE181/ randomized	Asian and non	314 versus 314	85 versus 82[b]/NA	2nd	ESCC & ADK		PEMBRO versus CT (investigator's choice)	16.7 versus 7.4[b]	0.92 (0.75-1.13)[b]	0.75 (0.61-0.93)[b]	Low
Kato/2019	ATTRACTION3/ randomized	Asian and non	210 versus 209	NA/101 versus 102[e]	2nd	ESCC		NIVO versus CT (investigator's choice)	19 versus 22	1.08 (0.87-1.34)	0.77 (0.62-0.96)	Low
Chau/2021	CHECKMATE648[a]/ randomized	Asian and non	321 versus 325 versus 324	NA/158 versus 158 versus 157[e]	1st	ESCC		NIVO + CT versus NIVO + IPI versus CT alone	47 versus 27[c] 28 versus 27[d]	0.81 (0.64-1.04)[c] 1.26 (1.04-1.52)[d]	0.74 (0.58-0.96)[c] 0.78 (0.62-0.98)[d]	Moderate
Shen/2021	ORIENT15[a]/ randomized	Asian	327 versus 332	188 versus 193/NA	1st	ESCC		Sintilimab + CT versus CT alone	66.1 versus 45.5	0.55 (0.46-0.67)	0.62 (0.50-0.77)	Moderate
Xu/2021	JUPITER06[a]/ randomized	Asian	257 versus 257	115 versus 97/201 versus 200[f]	1st	ESCC		Toripalimab + CT versus CT alone	—	0.58 (0.46-0.74)	0.58 (0.43-0.78)	Moderate
Huang/2020	ESCORT/ randomized	Asian	228 versus 220	NA/26 versus 35[e]	2nd	ESCC		Camrelizumab versus CT	20.2 versus 6.4	0.69 (0.56-0.86)	0.71 (0.57-0.88)	Low
Shen/2021	RATIONALE302[a]/ randomized	Asian and non	256 versus 256	89 versus 68/NA	2nd	ESCC		Tislelizumab versus CT	20.3 versus 9.8	0.83 (0.67-1.01)	0.70 (0.57-0.85)	Moderate
Luo/2021	ESCORT-1st/ randomized	Asian	298 versus 298	NA/104 versus 98[e]	1st	ESCC		Camrelizumab + CT versus CT alone	72.1 versus 62.1	0.56 (0.46-0.68)	0.70 (0.56-0.88)	Low
Xu/2020	ORIENT2[a]/ randomized	Asian	95 versus 95	—	2nd	ESCC		Sintilimab versus CT	12.6 versus 6.3	1.00 (0.77-1.39)	0.70 (0.50-0.97)	Moderate

ADK, adenocarcinoma; CI, confidence interval; CPS, combined positive score; CT, chemotherapy; ESCC, esophageal squamous cell carcinoma; HR, hazard ratio; IPI, ipilimumab; NA, not applicable; NIVO, nivolumab; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PD-L1, programmed death-ligand 1; PEMBRO, pembrolizumab; PFS, progression-free survival.

[a] Abstract.
[b] ESCC group.
[c] NIVO + CT versus CT.
[d] NIVO + IPI versus CT.
[e] Tumor proportion score.
[f] CPS.

Qualität der Studien:

- Siehe Tabelle 1

Studienergebnisse:

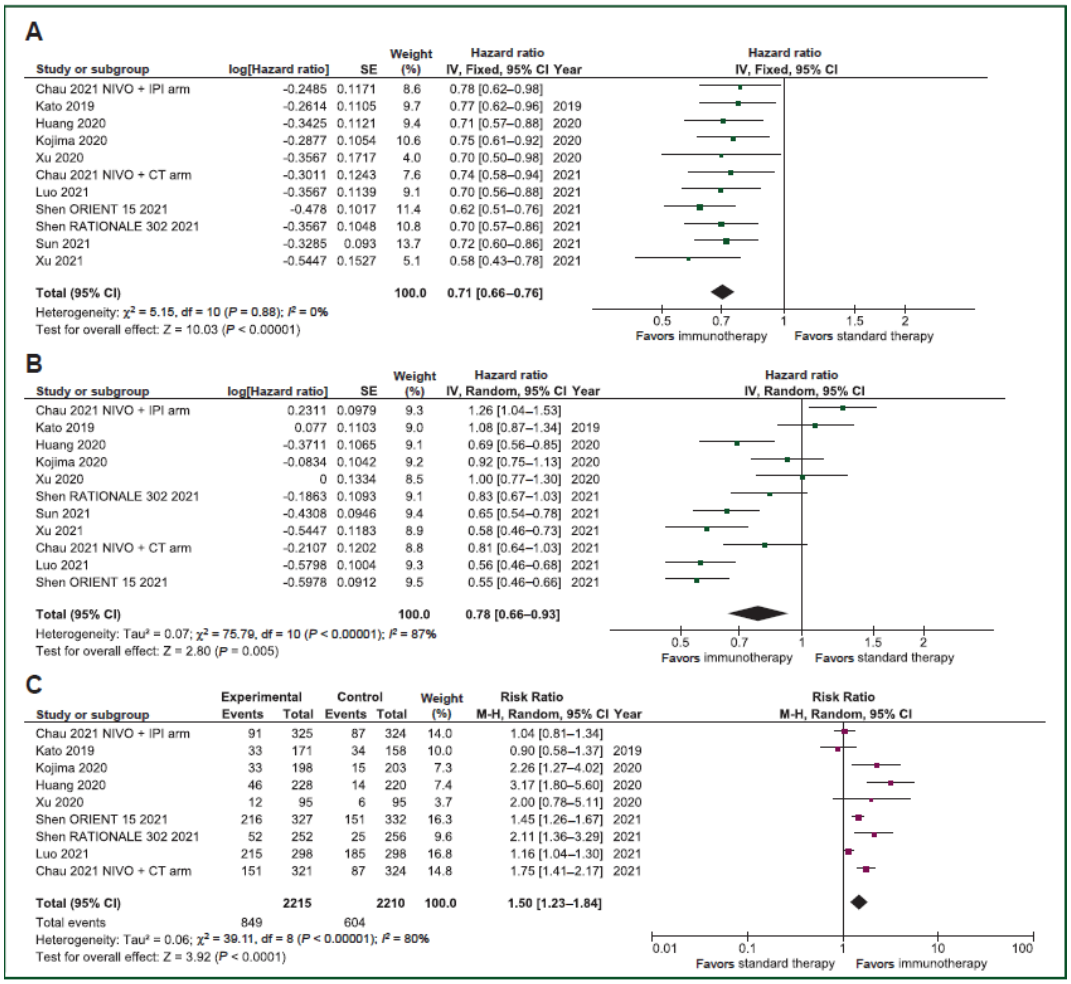


Figure 2. Forest plot of the efficacy of immunotherapy-based regimens compared with chemotherapy in ESCC.
(A) Overall survival. (B) Overall PFS. (C) ORR.
CI, confidence interval; CT, chemotherapy; df, degrees of freedom; ESCC, esophageal squamous cell carcinoma; IPI, ipilimumab; IV, inverse variance; M-H, Mantel-Haenszel; NIVO, nivolumab; OS, overall survival; ORR, overall response rate; PFS, progression-free survival; SE, standard error.

- Results for OS were similar in first-line trials (HR, 0.70; 95% CI 0.64-0.77; P < 0.01) and second or further line trials (HR, 0.71; 95% CI 0.65-0.79; P < 0.01)
- treatment effect for OS was significantly different in the two subgroups with CPS ≥10 and CPS <10 (P for interaction = 0.009; Figure 3).

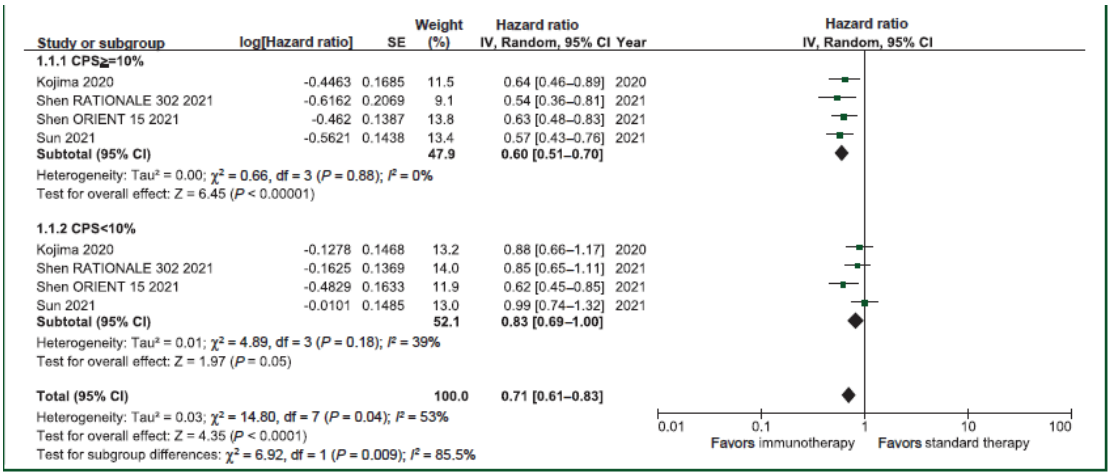


Figure 3. Subgroup analysis of OS in patients with CPS ≥10 or <10.
CI, confidence interval; CPS, combined positive score; SE standard error.

- The effect of immunotherapy in patients with PD-L1 tumor proportion score (TPS)≥1% differed significantly from that observed in the PD-L1 TPS <1% subgroup (P for interaction = 0.01, Abb.1)

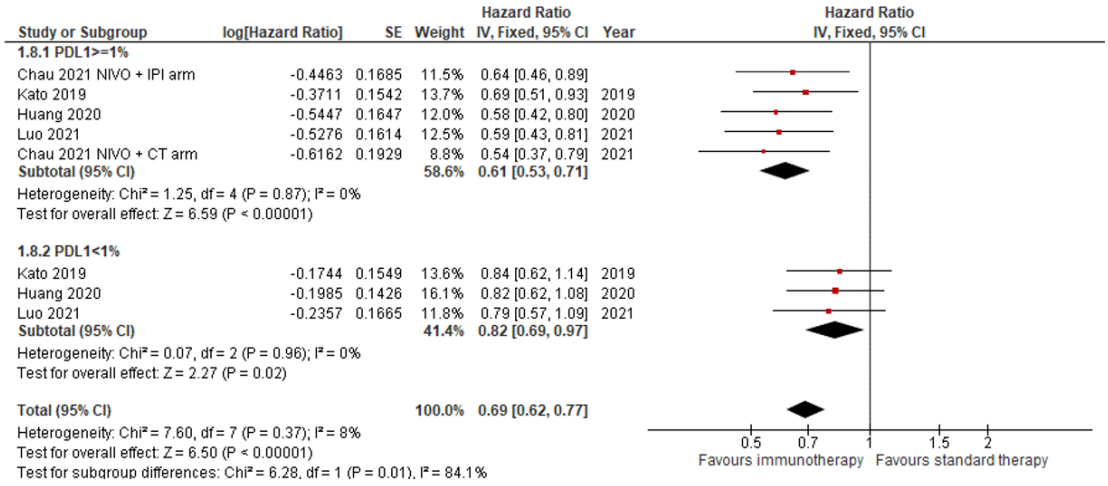


Abbildung 1: Subgroup analysis of OS in patients with PD-L1 TPS >1% or <1%.

- Treatment effect was not significantly different between Asian countries versus ROW patients (P for interaction, 0.21). Immunotherapy improved OS both in the Asian subgroup (HR, 0.69; 95% CI 0.63-0.75; P < 0.01) and the ROW subgroup (HR, 0.79; 95% CI 0.64-0.98;P = 0.03).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, in this meta-analysis of published trials evaluating ICIs in ESCC, we demonstrate that Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have a consistent benefit in reducing the risk of death for ESCC patients which is independent of country of origin, but dependent on PD-L1 CPS status. Our results highlight the urgent need to investigate additional biomarkers of response to immunotherapy in the subgroup of patients with CPS <10. Having identified the group of patients who benefit from current ICI-based therapies,

however, the next steps for the immune-sensitive subgroup will be to develop upon the solid base provided by the first generation of ICI therapies.

Kommentare zum Review

Es sind nur die Immun-Checkpoint-Inhibitoren Pembrolizumab, Nivolumab und Ipilimumab im Anwendungsgebiet zugelassen. Bei der Interpretation der Ergebnisse der Metaanalyse ist dies zu berücksichtigen.

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit ähnlicher Schlussfolgerung vor:

Gu YM et al., 2021 [1]., Ma Y et al., 2022 [6]., Maoxi Z et al., 2021 [7]., Li D et al., 2022 [4]., Lu Y et al., 2021 [5]., Zhu X et al., 2021 [9].

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [2].

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) und Deutsche Krebshilfe (DKH)

Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; S3-Leitlinie, Langversion 3.1

Zielsetzung/Fragestellung

In der Leitlinie "Ösophaguskarzinom" wird das gesamte Spektrum der Prävention, Diagnostik und Therapie des Ösophaguskarzinoms behandelt.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- systematische Literaturrecherche (Suchzeitraum 06/2017 – 09/2019)

LoE

- Evidenzklassifizierung des Oxford Centre for Evidene-based Medicine 2009 (siehe Anhang Tabelle 1)

GoR

- Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor.
- Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke:

Konsenstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

- Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.
- Schema der Empfehlungsgraduierung:

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
B	Empfehlung	sollte/sollte nicht
0	Empfehlung offen	kann/kann verzichtet werden

Empfehlungen

9.3. Palliative Erstlinientherapie: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

9.7	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2022
EK	Vor Einleitung einer palliativen Systemtherapie soll der PD-L1 CPS als prädiktiver Faktor für eine Therapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor bestimmt werden.	
	Starker Konsens	

9.8	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
EK	Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einem PD-L1 CPS<10 kann eine palliative systemische Chemotherapie angeboten werden. Therapieziel ist der Erhalt der Lebensqualität. Hierbei kann eine Kombinationstherapie aus einem Platin-Derivat mit einem Fluoropyrimidin oder einem Taxan eingesetzt werden. Ein lebensverlängernder Effekt der alleinigen systemischen palliativen Chemotherapie ist für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus durch randomisierte Studien nicht gesichert.	
	Konsens	

9.9	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad **B**	Bei Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einem PD-L1 CPS≥10 sollte eine Platin-/Fluoropyrimidin-Chemotherapie zusammen mit Pembrolizumab eingesetzt werden.	
Level of Evidence **2**	[601] 2: LoE nach Oxford 2011 - einzelnes RCT Für Evidenzbewertung nach GRADE siehe Evidenztabelle (Leitlinienreport)	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenem (nicht kurativ behandelbarem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus) kann eine systemische palliative Chemotherapie mit dem Ziel einer Erhaltung der Lebensqualität angeboten werden. Ein klinisch relevanter lebensverlängernder Effekt der systemischen palliativen Chemotherapie ist für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nicht gesichert. Die Datenlage ist hinsichtlich randomisierter klinischer Studien sehr begrenzt und bezieht sich oft nur auf eine Subpopulation von Patienten [52], [112], [128], [470], [615], [490].

In den publizierten klinischen Studien wurde häufig eine Kombinationstherapie von Cisplatin mit einem Fluoropyrimidin (infusionales 5-Fluorouracil oder Capecitabin) eingesetzt. In anderen Studien, insbesondere aus Asien, wurden Platin-basierte Kombinationen u. a. mit Taxanen untersucht.

Zwischenzeitlich wurden die Ergebnisse mehrerer Phase-III-Studien berichtet, die den Stellenwert der Immuntherapie auch in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms etabliert haben.

In der KEYNOTE-590 Studie konnte für die Erstlinientherapie fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome (SCC) des Ösophagus und für HER-2-negative Adenokarzinome (AC) des Ösophagus und des gastroösophagalen Übergangs (AEG Typ 1) ein signifikanter Überlebensvorteil für die Kombination von Pembrolizumab mit Cisplatin und 5-Fluorouracil gegenüber der alleinigen Chemotherapie bei Tumoren mit einem CPS≥10 gezeigt werden (Überleben SCC PD-L1 CPS≥10: HR 0,57; 13,9 vs 8,8 Monate, p < 0,0001 zugunsten der zusätzlichen Gabe von Pembrolizumab) [601].

Pembrolizumab wurde für das lokal fortgeschrittenem, nicht kurativ behandelbare Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und für das HER2-negative Adenokarzinom des Ösophagus oder gastroösophagalen Übergangs mit einem CPS≥10 in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zugelassen.

In der 3-armigen randomisierten globalen CheckMate-648 Studie konnte für die Erstlinientherapie fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome des Ösophagus ein signifikanter Überlebensvorteil für die Kombination von Nivolumab mit Cisplatin und 5-Fluorouracil gegenüber der alleinigen Chemotherapie gezeigt werden. Der Studieneinschluss erfolgte unabhängig vom PD-L1 Status. Bei PD-L1 positiven (hier Definition PD-L1 TPS ≥1%) Karzinomen betrug die HR 0,54 und die mediane Überlebenszeit 15,4 gegenüber 9,1 Monate für die alleinige Chemotherapie. Der alleinige Immuntherapie-Arm mit Nivolumab und Ipilimumab führte gegenüber Cisplatin und 5-Fluorouracil ebenfalls zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit bei PD-L1 positiven Tumoren (HR 0,64; 13,7 vs 9,1 Monate, p=0,0010), bei sich allerdings in den ersten Monaten zu Ungunsten der Immuntherapie kreuzenden Überlebenskurven [614].

Nachdem die geänderten Empfehlungen zur Palliativtherapie in der Leitlinienkommission final abgestimmt worden waren, hat die EMA (European Medicines Agency) am 1.4.2022 Nivolumab in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1% bei Erwachsenen zugelassen. Zusätzlich wurde auch Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1% bei Erwachsenen zugelassen.

Referenzen:

601. Sun, JM, Shen, L, Shah, MA, Enzinger, P, Adenis, A, Doi, T, et.al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study., 2021. 398 (10302)(10302): p. 759-771., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34454674

9.4. Palliative Systemtherapie: Zweit- und Drittlinientherapie

9.11	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2022
Empfehlungsgrad **B**	Bei Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus sollte nach einer vorangegangenen Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie eine Zweitlinientherapie mit Nivolumab durchgeführt werden.	
Level of Evidence **2**	[628] 2: LoE nach Oxford 2011 - einzelnes RCT Für Evidenzbewertung nach GRADE siehe Evidenztabelle (Leitlinienreport)	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Es gibt keine belastbaren Daten, die eine Wirksamkeit einer Zweit-Chemotherapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus zeigen. Es existieren lediglich Phase-II-Studien mit Substanzen wie Taxane, Platinderivate und Irinotecan, aber auch solche mit älteren Substanzen wie Mitomycin C [631].

Mehrere Phase-III-Studien zeigen eine Aktivität der Immuntherapie beim fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. In der der Attraction-3 Studie zeigte sich für Patienten mit einem fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom des Ösophagus ein Überlebensvorteil von 2,5 Monaten für die Gabe von Nivolumab nach dem Versagen einer 5-FU und Platin-basierten Chemotherapie gegenüber der Kontrollgruppe, die eine weitere Chemotherapie mit Paclitaxel oder Docetaxel erhielt (10,9 Monate versus 8,4 Monate, HR 0,77, p=0,019). Das Ein-Jahres-Überleben betrug für Nivolumab 47% und für die Kontrollgruppe 34%. Allerdings zeigten sich in den ersten Monaten zu Ungunsten der Immuntherapie kreuzenden Überlebenskurven.

Die Therapie mit Nivolumab ging mit einer besseren Therapieverträglichkeit und Lebensqualität einher. In die Attraction-3 Studie wurden allerdings nahezu ausschließlich asiatische Patienten eingeschlossen (96% asiatische Patienten) [628].

Nivolumab wurde für die Therapie von Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithel des Ösophagus nach einer vorangegangenen Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie unabhängig vom PD-L1-Status zugelassen.

In einer randomisierten Phase-3 Studie (Rationale 302) zeigte der anti-PD-1 Antikörper Tislelizumab gegenüber einer Zweitlinienchemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel, Irinotecan) für Patienten mit einem fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom einen signifikanten Überlebensvorteil (8,6 vs 6,3 Monate, HR=0,70, P=0,0001) [632].

In einer großen asiatischen randomisierten Phase-3 Studie (ESCORT) mit 457 Patienten wurde für die Immuntherapie mit Camrelizumab gegenüber einer Zweitlinienchemotherapie (Docetaxel oder Irinotecan) ein signifikanter Überlebensvorteil (8,3 vs 6,2 Monate; HR=0,71; P = 0,001) gezeigt [629].

Ebenso zeigt die KEYNOTE-181 Studie für Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom und einem CPS ≥10 unter Therapie mit Pembrolizumab eine Verlängerung des Überlebens gegenüber einer Chemotherapie mit Docetaxel oder Irinotecan in der Zweitlinientherapie [630].

Referenzen:

628. Kato, K., Cho, B. C., Takahashi, M., Okada, M., Lin, C. Y., Chin, K., et.al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2019. 20(11): p. 1506-1517., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31582355

629. Huang, J, Xu, J, Chen, Y, Zhuang, W, Zhang, Y, Chen, Z, et.al. Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCORT): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study., 2020. 21 (6)(6): p. 832-842., https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32416073

630. Shah, M. A., Kojima, T., Hochhauser, D., Enzinger, P., Raimbourg, J., Hollebecque, A., et.al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Heavily Pretreated Patients With Advanced, Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: The Phase 2 KEYNOTE-180 Study. JAMA Oncol, 2019. 5(4): p. 546-550., https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30570649

631. Thallinger, C. M., Raderer, M., Hejna, M., Esophageal cancer: a critical evaluation of systemic second-line therapy. J Clin Oncol, 2011. 29(35): p. 4709-14.

632. Shen, Lin, Kato, Ken, Kim, Sung-Bae, Ajani, Jaffer A., Zhao, Kuaile, He, Zhiyong, et.al. RATIONALE 302: Randomized, phase 3 study of tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for advanced unresectable/metastatic esophageal squamous cell carcinoma. Journal of Clinical Oncology, 2021. 39(15_suppl): p. 4012-4012., https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4012

9.5. Palliative Radio(chemo)therapie

9.12	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2021
EK	Die perkutane Radiotherapie des Ösophaguskarzinoms – ggfs. in Kombination mit einer simultanen Chemotherapie – kann bei lokalen Symptomen (z. B. Blutung, Stenose, Kompression) im Rahmen der multidisziplinären Betreuung eingesetzt werden.	
	Konsens	

Hintergrund

Das Ziel der palliativen Behandlung des Ösophaguskarzinoms ist die Linderung typischer Symptome der fortgeschrittenen Erkrankung wie Dysphagie, Schmerzen oder Blutungen. Eine Verlängerung des Überlebens ist durch eine palliative Therapie nicht zu erwarten [633]. Insofern ist für die Beurteilung palliativer Therapieverfahren die subjektive Beschwerdelinderung aus Sicht der Patienten von entscheidender Bedeutung. Durch diese Betrachtung werden Therapieeffekt und Toxizität einer Therapie gleichermaßen erfasst.

Die verfügbare Literatur zur Beurteilung von Palliativtherapien anhand von Patientenbefragungen wurde von Amdal et al. in einer Übersichtsarbeit zusammengestellt [633]. Insgesamt 28 Studien, die Patientenbeurteilungen ausgewertet hatten, konnten identifiziert und ausgewertet werden. Der Vergleich der Ergebnisse nach Polychemotherapie, alleiniger Radiotherapie und einer Radiochemotherapie zeigte die Überlegenheit der Radiochemotherapie. Als Radiosensitizer wurden 5-FU oder Mitomycin C verwendet. Während eine akzelerierte Radiochemotherapie mit hoher Akuttoxizität vergesellschaftet war, zeigte eine normofraktionierte Radiotherapie mit simultaner Gabe von 5-FU ein gutes Ansprechen bei geringer Toxizität [633], [532].

Die Entscheidung für eine lokale Palliativtherapie (perkutane Radiochemotherapie, Brachytherapie oder Stentimplantation) sollte in einem multidisziplinären Team abgestimmt werden [128].

Eine perkutane Radiotherapie 4-6 Wochen nach Stentimplantation verlängert das Dysphagie freie Intervall [634].

Referenzen:

552. Tachimori, Y., Role of salvage esophagectomy after definitive chemoradiotherapy. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2009. 57(2): p. 71-8.

633. Amdal, C. D., Jacobsen, A. B., Guren, M. G., Bjordal, K., Patient-reported outcomes evaluating palliative radiotherapy and chemotherapy in patients with oesophageal cancer: a systematic review. Acta Oncol, 2013. 52(4): p. 679-90.

634. Javed, A., Pal, S., Dash, N. R., Ahuja, V., Mohanti, B. K., Vishnubhatla, S., et.al. Palliative stenting with or without radiotherapy for inoperable esophageal carcinoma: a randomized trial. J Gastrointest.Cancer, 2012. 43(1): p. 63-69.

9.6. Palliative Brachytherapie

9.13	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad B	Die palliative Brachytherapie sollte im Rahmen der multidisziplinären Betreuung von Patienten mit Ösophaguskarzinom zur Linderung der Dysphagie gegebenenfalls in Kombination einer perkutanen Radiochemotherapie oder einer Stentimplantation angeboten werden.	
Level of Evidence 1a	[532]; [634]; [533]; [635]	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Wie in zwei randomisierten Studien gezeigt wurde, kann die palliative Brachytherapie die Dysphagie und die Lebensqualität von Patienten mit inoperablen Ösophaguskarzinomen verbessern [633], [635]. Im Vergleich zur Stentimplantation tritt die Wirkung der Brachytherapie später ein, hält jedoch länger an. Eine Kombination von Stentimplantation mit der Brachytherapie ist möglich und sollte besonders bei Patienten zum Einsatz kommen, die eine längere projektierte Lebenserwartung haben. In dieser Situation kann die Brachytherapie die Dauer der Wirkung des Stents auf die Dysphagie verlängern [633], [533].

Bei einer ausgeprägten Dysphagie sollte zunächst eine Stentimplantation erfolgen, die 1-4 Wochen später durch eine Brachytherapie ergänzt wird [634], [533].
Bei einer geringen Dysphagie erzeugt die alleinige Brachytherapie einen anhaltenden palliativen Effekt [533] und ist wegen der geringeren Komplikationsrate im Vergleich zur Stentimplantation als Therapie der Wahl anzusehen [635].
Die Wirkung der Brachytherapie kann durch eine zusätzliche perkutane Radiotherapie oder eine Radiochemotherapie verbessert werden [636].
Die Entscheidung für eine palliative Brachytherapie und deren Kombination mit einer Stentimplantation oder einer perkutanen Radiochemotherapie sollte in einem multidisziplinären Behandlungsteam abgestimmt werden.

Referenzen:
533. Amdal, C. D., Jacobsen, A. B., Sandstad, B., Warloe, T., Bjordal, K., Palliative brachytherapy with or without primary stent placement in patients with oesophageal cancer, a randomised phase III trial. Radiother Oncol, 2013. 107(3): p. 428-33.
635. Homs, M. Y., Steyerberg, E. W., Eijkenboom, W. M., Tilanus, H. W., Stalpers, L. J., Bartelsman, J. F., et.al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. Lancet, 2004. 364(9444): p. 1497-1504.
636. Rosenblatt, E., Jones, G., Sur, R. K., Donde, B., Salvajoli, J. V., Ghosh-Laskar, S., et.al. Adding external beam to intra-luminal brachytherapy improves palliation in obstructive squamous cell oesophageal cancer: a prospective multi-centre randomized trial of the International Atomic Energy Agency. Radiother.Oncol., 2010. 97(3): p. 488-494.

9.7. Endoskopische Stentapplikation

9.14	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2021
Empfehlungsgrad **B**	Zur raschen Linderung einer Dysphagie bei Patienten mit Ösophaguskarzinom sollte ein selbstexpandierender Metallstent eingesetzt werden.	
Level of Evidence **1a**	[637]	
	Konsens	

9.15	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2021
Empfehlungsgrad **B**	Bei einliegendem selbstexpandierendem Metallstent (SEMS) sollte eine simultane perkutane Radiotherapie vermieden werden, da dies mit einer erhöhten Komplikationsrate einhergeht.	
Level of Evidence **4**	[607]; [615]	
	Starker Konsens	

9.8. Stellenwert der intraluminalen lokalen Therapie

9.16	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2021
EK	Eine intraluminale thermoablative Therapie bei Patienten mit exophytischem Ösophaguskarzinom in der palliativen Situation kann erwogen werden. Eine additive Brachytherapie oder Radiatio nach lokaler Tumorablation kann das dysphagiefreie Intervall verlängern.	
	Starker Konsens	

Shah MA et al., 2023 [8].

Immunotherapy and Targeted Therapy for Advanced Gastroesophageal Cancer: ASCO Guideline

Zielsetzung/Fragestellung

Is immunotherapy or targeted therapy in combination with chemotherapy (CT) recommended as first-line treatment for advanced gastroesophageal adenocarcinoma (AC) or squamous cell carcinoma (SCC) for subgroups of patients who are (1) human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative and express programmed death-ligand 1 (PD-L1) as defined by tumor proportion score (TPS) or combined positive score (CPS) at cutoff levels of ≥ 1, ≥ 5, or ≥ 10 or (2) those with HER2- positive gastric or gastroesophageal junction (GEJ) AC?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- a systematic review of evidence identified through online searches of PubMed (January 1, 2010-March 4, 2022) of phase II or III multicenter randomized controlled trials (RCTs).

LoE/GoR

- The quality of the evidence for each outcome was assessed using the Cochrane Risk of Bias tool and elements of the GRADE quality assessment and recommendations development process

Empfehlungen

First-line therapy

Recommendation 1.3.

For patients with HER2-negative esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and PD-L1 CPS ≥ 10, pembrolizumab plus fluoropyrimidine- and platinum-based CT is recommended (Type: Evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong).

Recommendation 1.4.

For patients with HER2-negative ESCC and PD-L1 TPS ≥ 1%, nivolumab plus fluoropyrimidine- and platinum-based CT or nivolumab plus ipilimumab is recommended (Type: Evidence based; benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong).

Qualifying statement:

- Data from the primary analysis of CheckMate 648 supports Recommendation 1.4 in patients with ESCC and PD-L1 TPS ≥ 1%. Additional exploratory analyses from CheckMate 648 found that 91% of patients across three study arms had PD-L1 CPS ≥ 1; therefore, CPS ≥ 1 may be used as a threshold for treatment decision making if TPS is not available.

Qualifying statements for Recommendations 1.1-1.4:

- The PD-L1 cutoffs in Recommendations 1.1-1.4 are based on subgroup analyses presented in included studies. All possible cutoffs have not been assessed; therefore, optimal PD-L1 cutoffs are unknown.
- Several additional studies of immunotherapy with programmed cell death protein 1 inhibitors plus CT, compared with placebo plus CT have shown efficacy; however, these therapy options are not currently US Food and Drug Administration–approved.8-11

Hintergrund:
Literature review and analysis.

PD-1 inhibitor nivolumab plus CT versus CT for patients with ESCC.
For patients with SCC and PD-L1 TPS ≥1% in the CheckMate 648 RCT, the HR for OS was 0.54 (95% CI, 0.37 to 0.80) and the HR for PFS was 0.65 (95%CI, 0.46 to 0.92), with the addition of nivolumab to CT, compared with CT alone. ORR was also significantly improved with this combined therapy, compared with CT alone (RR, 1.30; 95% CI, 1.19 to 1.43). There was a significant interaction effect between treatment and PD-L1 expression for OS (P = 0.01) and ORR (P =0.0007) at PD-L1 TPS ≥ 1%, compared with <1, but no interaction effect for PFS (P= 0.09) at the cutoff of 1.[18] No differences in outcomes were found for immunotherapy plus CT versus CT for subgroups with TPS <1% and CPS <10, respectively.

PD-1 inhibitor pembrolizumab plus CT versus CT for patients with ESCC.
For patients with SCC and PD-L1 CPS ≥ 10 in the KEYNOTE-590 RCT of pembrolizumab plus CT compared with CT alone, an HR for OS of 0.57 (95% CI, 0.43 to 0.75) and an HR for PFS of 0.53 (95% CI, 0.40 to 0.69) were reported. There was a significant interaction effect for OS (P = 0.02) and PFS (P = 0.007) with treatment and PD-L1 CPS at the cutoff of 10. HRs for OS and PFS in the subgroup of patients with PD-L1 CPS < 10 were not significantly different.[17]

PD-1 inhibitor nivolumab plus CTLA-4 inhibitor ipilimumab versus CT for patients with ESCC.
CheckMate 648 also included a comparison of first-line therapy with PD-1 inhibitor nivolumab plus CTLA-4 inhibitor ipilimumab versus CT alone in SCC patients with PD-L1 TPS ≥ 1%.[18] Although there was an increase in early death and no significant difference in PFS (HR, 1.02; 95% CI, 0.73 to 1.43), OS was significantly improved with the combination therapy, compared with CT alone (HR, 0.64; 95% CI, 0.46 to 0.90) while there was little or no effect on grade 3-4 AEs in the overall study population. The ORR was 35% in the nivolumab plus ipilimumab group, compared with 53% (P = 0.002) in the nivolumab plus CT group and 20 % (P = 0.002) in the CT-alone group. In addition, there were no significant differences between the nivolumab plus ipilimumab and the CT-alone groups for OS and PFS in the PD-L1 TPS < 1% subgroup.

Clinical interpretation.
In patients with ESCC, there was a significant benefit of nivolumab plus CT for patients with PD-L1 TPS ≥ 1% and pembrolizumab plus CT for patients with PD-L1 CPS ≥ 10. The test for interaction between treatment effect and PD-L1 CPS subgroup was significant for OS and PFS at a PD-L1 CPS threshold of 10 in KEYNOTE-590, indicating that this may be a useful cutoff value when considering pembrolizumab plus CT for patients with ESCC.
In addition, PD-1 inhibitor nivolumab, combined with CTLA-4 inhibitor ipilimumab, is also recommended as a treatment option for patients with ESCC and PD-L1 CPS ≥ 1, based on a demonstrated improvement in OS compared with CT alone, although there were a greater number of early deaths in the combined therapy group.
Finally, one study of single-agent pembrolizumab showed that this treatment option was noninferior to CT in terms of OS for patients with PD-L1 CPS ≥ 1 but was associated with a reduction in PFS. This inconsistency may have been due to immune checkpoint inhibitors influencing the effectiveness of later lines of therapy.[20] There were fewer AEs with pembrolizumab alone; however, these data are not sufficiently high quality to warrant a recommendation for singleagent pembrolizumab.

Data from additional RCTs of patients with ESCC using agents which are not currently FDA-approved can be found in the Data Supplement; this includes studies of sintilimab (ORIENT-16),[11] toripalimab (JUPITER-06),[9] and camrelizumab (ESCORT-1st).[8]

Adverse events.

Grade 3-5 and serious adverse events.
In a meta-analysis, the RR of grade 3-5 AEs was 1.29 (95% CI, 1.18 to 1.40; I^2 = 16%, three studies) for nivolumab plus CT versus CT and 1.04 (95% CI, 0.98 to 1.10; I^2 = 0, two studies) for pembrolizumab plus CT versus CT. In CheckMate 649, serious AEs of any grade were reported by 22% of patients who received nivolumab plus CT, 30% of patients who were treated with nivolumab plus ipilimumab, and 13% of patients who received CT alone; similar rates of serious AEs were found in the CheckMate 648 trial.

Immune-mediated adverse events.
In KEYNOTE-062, immune-mediated AEs were experienced less frequently in the CT group (fluoropyrimidine with cisplatin), compared with pembrolizumab plus CT.20 Skin-related reactions of any grade were more common in the groups treated with nivolumab plus CT, compared with CT alone in ATTRACTION-4, CheckMate 648, and CheckMate 649.[16,18,29] Data on immune-mediated AEs are included in the Data Supplement.

Treatment discontinuations.
Treatment discontinuations due to treatment-related AEs were more likely with PD-L1 immunotherapy (pembrolizumab or nivolumab) and CT, compared with CT alone. There was no significant difference in this outcome for patients treated with nivolumab plus ipilimumab, compared with CT alone. Although the absolute number of treatment discontinuations was higher with nivolumab plus CT, compared with pembrolizumab plus CT, this difference was not statistically significant.

Referenzen:
16. Kang YK, Chen LT, Ryu MH, et al: Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 23:234-247, 2022
17. 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 398:759-771, 2021
18. Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al: Nivolumab combination therapy in advanced esophageal squamous-cell carcinoma. N Engl J Med 386:449-462, 2022
20. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, et al: Efficacy and safety of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer: The KEYNOTE-062 phase 3 randomized clinical trial. JAMA Oncol 6:1571-1580, 2020
29. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al: First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): A randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 398:27-40, 2021

Second- or third-line therapy

Fragestellung und Empfehlungen liegen nur für das Adenokarzinom vor.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2023) am 10.01.2023

#	Suchfrage
1	[mh "Esophageal Neoplasms"]
2	(esophag* OR oesophag*):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#2 AND #3
5	#1 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Jan 2018 to present

Systematic Reviews in PubMed am 10.01.2023

verwendete Suchfilter:
Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	Esophageal Squamous Cell Carcinoma[mh]
2	"esophageal neoplasms"[mh] AND "carcinoma, squamous cell"[mh]
3	(esophag*[tiab] OR oesophag*[tiab]) AND "Squamous cell"[tiab]
4	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab]
5	#3 AND #4
6	#1 OR #2 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw])

#	Suchfrage
	AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))
8	(#7) AND ("2018/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 10.01.2023

verwendete Suchfilter:
Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	esophageal neoplasms[mh]
2	(esophag*[tiab] OR oesophag*[tiab])
3	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab]
4	(#2 AND #3)
5	(#1 OR #4)
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2018/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 10.01.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Gu YM, Shang QX, Zhuo Y, Zhou JF, Liu BW, Wang WP, et al.** Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitor in advanced esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. Front Oncol 2021;11:777686.

2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; S3-Leitlinie, Langversion 3.1 [online]. AWMF-Registernummer 021-023OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 10.01.2023]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oesophaguskarzinom/Version_3/LL_%C3%96sophaguskarzinom_Langversion_3.1.pdf.

3. **Leone AG, Petrelli F, Ghidini A, Raimondi A, Smyth EC, Pietrantonio F.** Efficacy and activity of PD-1 blockade in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis with focus on the value of PD-L1 combined positive score. ESMO Open 2022;7(1):100380.

4. **Li D, Tang L, Hu J, Cao X, He Y.** Immune checkpoint inhibitors' combination therapy as first-line treatment in advanced esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol 2022 [epub ahead of print].

5. **Lu Y, Guan L, Xu M, Wang F.** The efficacy and safety of antibodies targeting PD-1 for treatment in advanced esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. Transl Oncol 2021;14(6):101083.

6. **Ma Y, Xin Y, Su D, Zhou Y, Li H, Zou H, et al.** Comparative efficacy and toxicity of immune checkpoint inhibitors in combination with or without chemotherapy treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Front Oncol 2022;12:958783.

7. **Maoxi Z, Jinmin X, Xiaozhu Z, Yubing Y, Yuxi Z.** PD-1/PD-L1 inhibitors versus chemotherapy for previously treated advanced gastroesophageal cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Oncol 2021;2021:3048974.

8. **Shah MA, Kennedy EB, Alarcon-Rozas AE, Alcindor T, Bartley AN, Malowany AB, et al.** Immunotherapy and targeted therapy for advanced gastroesophageal cancer: ASCO guideline. J Clin Oncol 2023:Jco2202331.

9. **Zhu X, Shanzhou Q, Li D, Pang X, Ma D.** PD-1 inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. BMC Cancer 2021;21(1):1195.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in

Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0

Anhang

Tabelle 1: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009)

Level	Therapy/ Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/symptom prevalence study
1a	SR (with homogeneity) of RCTs	SR (with homogeneity) inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centers	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80 % follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of Level 2b and better studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80 % follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on split-sample or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study; or very limited population

Level	Therapy/ Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/symptom prevalence study
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

2022-B-332

Kontaktdaten

Fachgesellschaften
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe

Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Der Standard in der systemischen Erstlinientherapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus ist abhängig von der Expression von PD-L1. Empfohlen wird:

- PD-L1 CPS ≥10: Platinhaltige Chemotherapie mit Fluoropyrimidin + Pembrolizumab
- PD-L1 TC (=TPS) ≥1%: Platinhaltige Chemotherapie mit Fluoropyrimidin + Nivolumab oder Chemotherapie-freie Kombination aus Ipilimumab + Nivolumab
- PD-L1 CPS <10 oder TC 0: Platinhaltige Chemotherapie mit Fluoropyrimidin

Die jeweilige Wahl der Therapieschemata ist abhängig von Allgemeinzustand, Komorbidität, Kontraindikation gegen bestimmte Arzneimittel und vom Remissionsdruck.

Stand des Wissens

Ösophaguskarzinome machen in Deutschland ca. 1% aller malignen Erkrankungen aus [1]. Klinisch relevant ist die Unterscheidung zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen, Tumorstadium und Lokalisation des Tumors [2, 3]. Das mediane Gesamtüberleben bei Pat. im Stadium IV in einem guten Allgemeinzustand liegt unter einem Jahr [4].

Der Therapiestandard in der systemischen Therapie des fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms hat sich in den letzten Jahren geändert. Zur Beurteilung des Nutzens einer systemischen Therapie liegen Daten aus einer indischen randomisierten Phase-III-Studie vor, die eine Verlängerung des Überlebens belegen können

Kontaktdaten

Fachgesellschaften
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe

Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen

[5]. Viele frühere Empfehlungen erfolgten aufgrund der fehlenden Evidenz im Analogieschluss zu den Plattenepithelkarzinomen aus dem HNO-Bereich oder zu den Adenokarzinomen des Ösophagus und ösophago-gastralen Übergangs (1-4]. Die randomisierte deutsch-europäische Phase-III Studie „Power“ belegte erstmals ein mittleres Überleben von 10 Monaten mit palliativer Systemtherapie mit Cisplatin + 5-FU [6].

Die aktuelle S3 Leitlinie empfiehlt [2]:

9.7	**Konsensbasierte Empfehlung**	**neu 2022**
EK	Vor Einleitung einer palliativen Systemtherapie soll der PD-L1 CPS als prädiktiver Faktor für eine Therapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor bestimmt werden.	
	Starker Konsens	

9.8	**Konsensbasierte Empfehlung**	**modifiziert 2022**
EK	Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einem PD-L1 CPS<10 kann eine palliative systemische Chemotherapie angeboten werden. Therapieziel ist der Erhalt der Lebensqualität. Hierbei kann eine Kombinationstherapie aus einem Platin-Derivat mit einem Fluoropyrimidin oder einem Taxan eingesetzt werden. Ein lebensverlängernder Effekt der alleinigen systemischen palliativen Chemotherapie ist für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus durch randomisierte Studien nicht gesichert.	
	Konsens	

Kontaktdaten

Fachgesellschaften
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe

Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

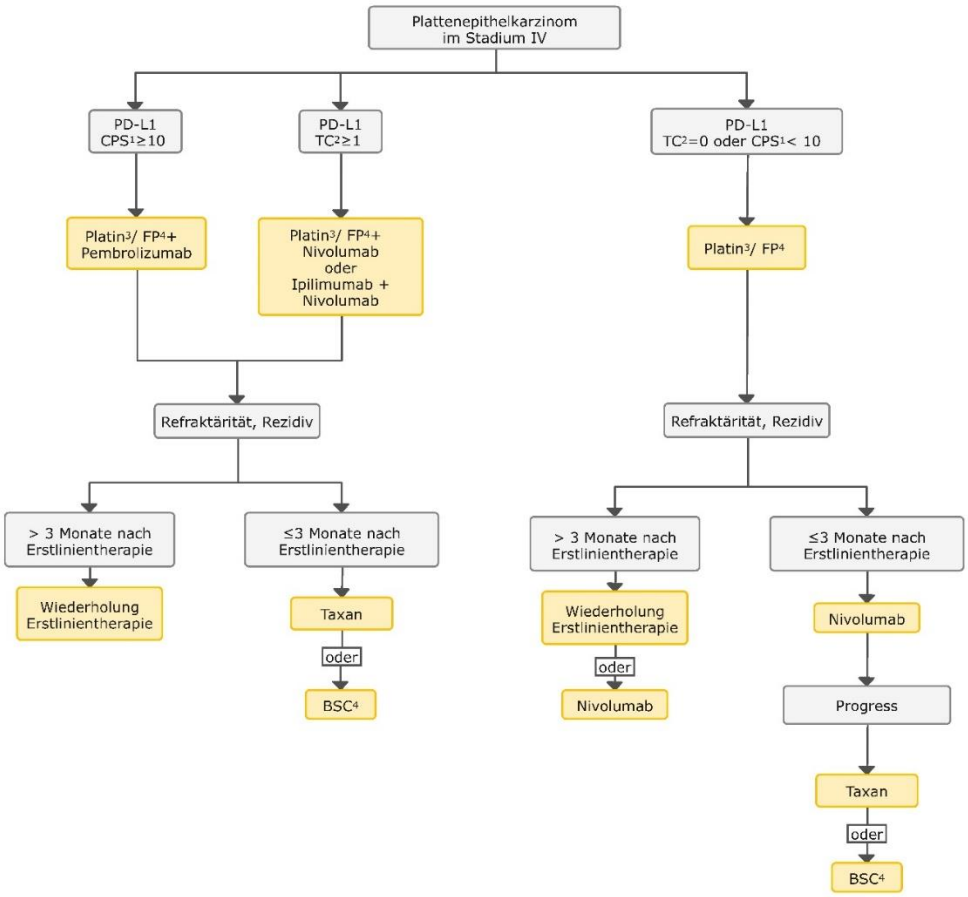
Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen

9.9	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2022
Empfehlungsgrad **B**	Bei Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einem PD-L1 CPS≥10 sollte eine Platin-/Fluoropyrimidin-Chemotherapie zusammen mit Pembrolizumab eingesetzt werden.	
Level of Evidence **2**	[583] 2: LoE nach Oxford 2011 - einzelnes RCT Für Evidenzbewertung nach GRADE siehe Evidenztabelle (Leitlinienreport)	
	Starker Konsens	

Graphisch sind die Therapieoptionen in Abbildung 1 dargestellt [3].

Abbildung 1: Algorithmus für die medikamentöse Therapie des fortgeschrittenen/metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus



[1]CPS – Combined Positive Score von PD-L1 positiven Tumorzellen und Immunzellinfiltrat
[2]TC – Anzahl der PD-L1 positiven Tumorzellen in Prozent aller Tumorzellen
[3]Platin: Cisplatin oder Oxaliplatin
[4]FP: Fluoropyrimidin
BSC: best supportive care

In der Phase III-Studie KEYNOTE-590 [7] konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus Chemotherapie und Immuncheckpoint-Blockade die Ergebnisse der Erstlinientherapie verbessert. In dieser Studie wurden überwiegend (73%, n=548) Pat. mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus behandelt. Es ergab sich ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben für die Gruppe der Pat. mit hoher PD-L1 Expression des Tumors, die zu Cisplatin und 5-FU noch Pembrolizumab erhalten hatten (HR 0,57; CI 0,43-0,75). In Subgruppenanalysen profitierten insbesondere Pat. mit PD-L1 positiven Plattenepithelkarzinomen. Für die Gruppe der Pat. mit Adenokarzinomen (Ösophagus n=110, AEG n=91) fiel der Vorteil geringer aus (HR 0,74 (CI 0,54-1,02) und die Gruppe ist vergleichsweise kleiner, was die Aussagekraft der Untergruppenanalyse einschränkt. Dennoch wurde die kombinierte Chemo-Immuntherapie (Platin + Fluoropyrimidin + Pembrolizumab) für Pat. mit SCC oder AC des Ösophagus und hoher PD-L1 Expression (CPS ≥10) im September 2020 in Europa zugelassen.

Eine zweite Phase III-Studie (CheckMate 648) liegt für die Erstlinientherapie metastasierter Plattenepithelkarzinome vor [8]. In dieser dreiarmigen Studie wurden insgesamt fast 1000 Pat. randomisiert in die 3 Behandlungsgruppen Chemotherapie (Cisplatin + 5-FU), Chemotherapie + Nivolumab (240mg alle

Kontaktdaten

Fachgesellschaften
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe

Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen

2 Wochen) oder Nivolumab + Ipilimumab (1mg/kg alle 6 Wochen). Als gemeinsame primäre Endpunkte wurden OS und PFS für Pat. mit PD-L1 positiven Tumoren festgelegt. Abweichend zu den anderen Studien des oberen GI-Traktes wurden in dieser Studie jedoch nur die Tumorzellen für den PD-L1 Status ausgewertet (TPS ≥1%). Die primären Endpunkte wurden in beiden experimentellen Armen erreicht. Mit Chemotherapie + Nivolumab war das OS signifikant gegenüber alleiniger Chemotherapie verbessert (median 15,4 vs. 9,1 Mo, HR 0,54 (CI 0,37-0,80), p<0,001). Auch mit doppelter Checkpointblockade war das OS signifikant besser als mit Chemotherapie (median 13,7 vs. 9,1 Mo, HR 0,64 (CI 0,46-0,90), p=0,001). Es ist derzeit nicht klar, welche Schnittmengen zwischen Tumoren mit CPS ≥10 und TPS ≥1% bestehen.

Bei Pat. mit niedriger PD-L1-Expression gilt als Standard eine Kombinations-Chemotherapie aus Cisplatin und 5-FU [6]. Wenngleich keine vergleichenden Daten vorliegen, kann die vermutlich gleich wirksame Kombinationstherapie mit FOLFOX wegen der geringeren Toxizität ebenfalls empfohlen werden. Wegen der häufig vorliegenden Dysphagie wird Capecitabin an Stelle von 5-FU beim Ösophaguskarzinom eher selten eingesetzt.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen „zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind oben dargestellt.

Literatur / Referenzen

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2015 - 2016, Häufigkeiten und Trends: Ösophagus, 12. Ausgabe 2020; 28 – 30.
2. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Juni 2022. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/021-023OL.html

Kontaktdaten

Fachgesellschaften
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe

Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen

3. Stahl M et al.: Ösophaguskarzinom, Onkopedia, April 2022. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html
4. Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, Lagergren P: Oesophageal cancer. Lancet 390:2383–2396, 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31462-9
5. Noronha V, Maruti V, Patil N et al.: Phase III randomized controlled trial comparing chemotherapy to best supportive care in advanced esophageal and gastroesophageal junction cancer. JCO 40:16_suppl, 4065-4065, 2022.
6. Moehler M, Maderer A, Thuss-Patience PC et al.: Cisplatin and 5-fluorouracil with or without epidermal growth factor receptor inhibition panitumumab for patients with non-resectable, advanced or metastatic oesophageal squamous cell cancer: a prospective, open-label, randomised phase III AIO/EORTC trial (POWER). Ann Oncol 31:228-235, 2020.
7. Kato K, Sun J, Shah MA et al.: Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: The phase 3 KEYNOTE-590 study; Ann Oncol 31 (suppl_4): S1142-S1215, 2020. DOI:10.1016/j.annonc.2020.08.2298
8. Doki Y, Ajani JA, Kato K et al.: Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. N Engl J Med 386:449-462, 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2111380