

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tislelizumab (Tevimbra[®])

BeOne Medicines Germany GmbH

Modul 3 A

*Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im
fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Stand: 18.09.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	11
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	13
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	14
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	44
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	45
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	47
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	51
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	51
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	54
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	59
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	63
3.3.5 Angaben zu Versorgungsanteilen	71
3.3.6 Angaben zu Jahrestherapiekosten	73
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	76
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	77
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	80
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	80
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	92
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	93
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	94
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	95
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	96
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	97
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	98
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	102

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	103
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	104

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach TNM-Klassifikation (9. Auflage)	20
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach UICC (9. Auflage).....	21
Tabelle 3-3: Zuordnung der TNM-Merkmale zur VALSG-Klassifikation.....	22
Tabelle 3-4: Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 bis C34) in Deutschland	30
Tabelle 3-5: 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 bis C34).....	33
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	34
Tabelle 3-7: Berechnung der Anzahl von Patienten mit ES-SCLC aus früheren Stadien mit Krankheitsprogression	39
Tabelle 3-8: Herleitung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation	41
Tabelle 3-9: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 bis C34)	42
Tabelle 3-10: Prognostizierte Änderung des GKV-Anteils der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Tislelizumab	43
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	44
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformationen (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	68
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	69
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	73
Tabelle 3-19: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für Tevimbra®	81
Tabelle 3-20: Zusammenfassung zu Pharmakovigilanzaktivitäten und der Maßnahmen zur Risikominimierung.....	94
Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	99

Tabelle 3-22: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	104
---	-----

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht, SCLC, nur gültige Werte ohne DCO-Fälle	24
Abbildung 3-2: Relatives Überleben (im Vergleich zur altersentsprechenden Allgemeinbevölkerung) bis 10 Jahre nach Erstdiagnose eines SCLC, Periodenanalyse 2017 bis 2019).....	25
Abbildung 3-3: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C33 bis C34, Deutschland 2019 bis 2020	31
Abbildung 3-4: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C33 bis C34.....	32
Abbildung 3-5: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C33 bis C34.....	32
Abbildung 3-6: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation.....	35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ADCP	Antikörperabhängige zellvermittelte Phagozytose (Antibody-Dependent Cellular Phagocytosis)
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V.
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
ASCL1	Achaete-Scute Homolog 1
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BSC	Best Supportive Care
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
CTIS	Clinical Trials Information System
CYP	Cytochrom P450-Enzym
d. h.	Das heißt
DCO	Krebsfall, der dem Krebsregister ausschließlich über eine Todesbescheinigung bekannt wurde (Death Certificate Only)
Destatis	Statistisches Bundesamt
Dfl.	Durchstechflasche
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DKR	Deutsches Krebsregister e. V.
dl	Deziliter
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status

Abkürzung	Bedeutung
EG	Europäische Gemeinschaft
EM	Erythema multiforme
EPAR	European Public Assessment Report
ES-SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer)
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology)
et al.	Und andere
EU	Europäische Union
EURD	European Reference Dates
Fc	Kristallisierbares Fragment (Fragment, Crystallizable)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
HRT	Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy)
i. d. R.	In der Regel
i. v.	Intravenös
ICI	Immuncheckpoint-Inhibitor(en)
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Classification of Disease 10th edition)
IgG4	Immunglobulin G4
inkl.	Inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche

Abkürzung	Bedeutung
l	Liter
LPFV	Last patient first visit
LPI	Last patient in
Lsg.	Lösung
LS-SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom im begrenzten Stadium (Limited-Stage Small Cell Lung Cancer)
m	Meter
m ²	Quadratmeter
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NCT	National Clinical Trial
NE	Neuroendokrin
NEUROD1	Neurogenic Differentiation 1
Non-NE	Nicht-Neuroendokrin
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
OPS	Operationen- und Prozeduren-Schlüssel
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand 1
PET-CT	Positronenemissionstomographie-Computertomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
Plastikfl.	Plastikflasche
POU2F3	POU Class 2 Homeobox 3

Abkürzung	Bedeutung
PSUR	Regelmäßiger aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Report)
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
S3	Leitlinien-Entwicklungsstufe S3 der AWMF: Die Leitlinie hat alle Elemente einer systematischen Entwicklung durchlaufen
SAS	Statistical Analysis Software
SCAR	Schwere kutane Nebenwirkung (Severe Cutaneous Adverse Reaction)
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SmPC	Summary of Product Characteristics
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdaten-Analysen
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TNM	Tumor-Nodus-Metastasen
TRM	Tumorregister München
u. a.	Unter anderem
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)
VALSG	Veteran Administration Lung Study Group
vs.	Versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
YAP1	Yes-Associated Protein 1
z. B.	Zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Infolge der Umfirmierung von BeiGene, Ltd. zu BeOne Medicines, Ltd., wurde am 20.06.2025 auch die BeiGene Germany GmbH als für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen in BeOne Medicines Germany GmbH umbenannt.

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den 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 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Tislelizumab (Tevimbra®) in Kombination mit Etoposid und Platin-Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC) bei erwachsenen Patienten (1).

In Übereinstimmung mit der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) genannten Auswahl an zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) werden im vorliegenden Anwendungsgebiet folgende zVT-Optionen für die Nutzenbewertung von Tislelizumab herangezogen.

- Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid
- Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 08.01.2025 fand das Beratungsgespräch (Vorgangsnummer: 2024-B-264) gemäß § 8 Absatz (Abs.) 1 Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AMNutzenV) statt. Die zVT-Optionen für die Nutzenbewertung von Tislelizumab wurden auf Grundlage des geplanten Anwendungsgebiets bestimmt und im Rahmen der finalen Fassung der Niederschrift zum Beratungsgespräch schriftlich mitgeteilt (2).

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

- Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid

oder

- Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid

oder

- Durvalumab in Kombination mit Cisplatin und Etoposid

BeOne Medicines Germany GmbH (im Folgenden BeOne Medicines) folgt der vom G-BA benannten zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet von Tislelizumab.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß Beratungsanforderung 2024-B-264 und den Angaben der Fachinformation zu Tislelizumab (1, 2).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. BeOne Medicines Ireland Limited. Fachinformation: Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: August 2025]. 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2024-B-264 - Tislelizumab zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium. 2025.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Lungenkarzinome, klassifiziert nach der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Disease, ICD)-10 C33 bis C34, repräsentieren primär pulmonale epitheliale Malignome (1). Im Jahr 2021 erkrankten etwa 24.258 Frauen und 35.170 Männer an bösartigen Tumoren der Lunge, 17.413 Frauen und 27.225 Männer verstarben an dieser Erkrankung (2). Damit stellt das Lungenkarzinom bei Männern die häufigste und bei Frauen die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache dar. Das Lungenkarzinom gehört zu den prognostisch ungünstigen Tumoren, was sich in einer niedrigen relativen 5-Jahres-Überlebensrate von rund 25 % bei Frauen und 19 % bei Männern ausdrückt (2, 3). Das Lungenkarzinom wird histologisch in die kleinzellige (Small Cell Lung Cancer, SCLC) und die nicht-kleinzellige (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) Form unterteilt, wobei das SCLC ca. 17 % aller histologisch zuordbarer Lungenkarzinome umfasst und somit jährlich ca. 10.000 Personen in Deutschland an einem SCLC erkranken (4).

Die Erkrankung wird nachfolgend im Hinblick auf die Ätiologie, Pathogenese, Symptomatik und das klinische Bild, Klassifikation, Stadieneinteilung und Prognose des SCLC charakterisiert, wobei der Fokus auf die Patienten in der Zielpopulation von Tislelizumab gelegt wird.

Die zugrundeliegende Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst die Erstlinienbehandlung des SCLC im fortgeschrittenen Stadium (Extensive-Stage Small Cell lung Cancer, ES-SCLC) bei erwachsenen Patienten (5).

Ätiologie und Pathogenese

Lungenkarzinome entstehen in einem komplexen, mehrstufigen Prozess. Die Akkumulation genetischer Veränderungen führt zu einer gestörten Zellhomöostase aufgrund deregulierter Genexpression und nachfolgender Deregulation molekularer Signalübertragungswege, was den Tumorprogress fördert. Zudem wird die Ausbreitung der Tumorzellen durch die Interaktion mit dem Immunsystem begünstigt (6). Das Lungenkarzinom weist eine sehr hohe Mutationslast auf, mit der höchsten Rate an genetischen Aberrationen innerhalb maligner Erkrankungen (6). Eine wichtige Rolle in der Pathogenese spielen neben einer genetischen Disposition auch Umweltfaktoren und der Lebensstil. Häufig resultiert ein erhöhtes Risiko für eine Lungenkarzinomkrankung aus der Exposition gegenüber krebserregenden Substanzen (Karzinogenen) (1, 6).

Zu den bekanntesten Karzinogenen von Lungenkarzinomen gehören die bei der Verbrennung von Tabak entstehenden Stoffe. Rauchen ist der Hauptrisikofaktor für ein Lungenkarzinom und verantwortlich für mehr als vier von fünf damit verbundenen Todesfällen. Dabei wird die Höhe des Lungenkarzinomrisikos durch die Dauer und das Ausmaß des Rauchens bedingt. Das Risiko erhöht sich proportional zur Anzahl der täglich gerauchten Zigarettenpackungen (ein Packungsjahr entspricht einem Zigarettenkonsum von einer Packung (20 Zigaretten) pro Tag für ein Jahr). Das Lungenkarzinomrisiko wird weiterhin durch passives Rauchen gesteigert, wobei das Risiko für Passivraucher etwa 24 % bis 37 % höher als für Nichtraucher ist (1, 6, 7).

Zu den weiteren Risikofaktoren für Lungenkarzinome gehören insbesondere berufsbedingte Expositionen gegenüber Substanzen wie Asbestfasern, polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, Chrom(VI)-Verbindungen, Arsenverbindungen, Haloethern, Quarzstaub und Nickelverbindungen. Zusätzlich tragen umweltbedingte Karzinogene wie ionisierende Strahlung, Feinstaub sowie Industrie- und Feinstaubabgase zur Entstehung von Lungenkarzinomen bei. Ein gemeinsames Auftreten dieser Faktoren zusammen mit dem Rauchen verstärkt das Risiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken (1, 6, 7).

Symptomatik und klinischer Verlauf

Die klinischen Symptome von Patienten mit SCLC unterscheiden sich nicht grundsätzlich von denen der Patienten mit NSCLC (1). Im Frühstadium treten beim Lungenkarzinom meist keine klinischen Symptome auf. Daher werden Lungenkarzinome häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, wenn dieses bereits Beschwerden hervorruft. Bei der Erstvorstellung weisen die Patienten oft Symptome auf, die bereits in Folge einer fortgeschrittenen Primärerkrankung oder Metastasierung auftreten. Die lokale Ausbreitung des Tumors verursacht charakteristische Symptome wie Husten, Bluthusten (Hämoptyse), Atemnot (Dyspnoe) und Thoraxschmerzen. Weitere allgemeine Symptome können u. a. Gewichtsverlust, Schwäche, Fieber und Nachtschweiß sein, während insbesondere beim SCLC häufiger paraneoplastische Syndrome, am häufigsten mit endokrinen Krankheitsbildern, auftreten (1, 6, 7).

Die Krankheitsprogression geht sowohl mit einer erhöhten Prävalenz als auch Ausprägung der Symptome im Vergleich zum Frühstadium der Erkrankung einher. Im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium sind etwa 90 % der Patienten von den Leitsymptomen Dyspnoe, Husten und Schmerzen betroffen (8). Die Krankheitssymptome beim Lungenkarzinom führen zu einer starken Belastung der Patienten. Vor allem die Atemnot wird von den Patienten als bedrohlich empfunden und kann zu Panik führen, was mit einer erheblichen Belastung der Patienten verbunden ist (9, 10).

Charakteristisch für das SCLC ist eine frühzeitige Neigung zur Metastasierung, was zu einer rapide zunehmenden und ausgeprägten Symptombelastung der Patienten führt. Metastasen können in nahezu allen Körperregionen auftreten, am häufigsten kommen diese jedoch in Lymphknoten, in der ipsi- oder kontralateralen Lunge, dem Skelett, der Leber, den Nebennieren, und im zentralen Nervensystem (ZNS) vor. Bei etwa einem Drittel der Patienten sind Symptome als Folge von extrathorakalen (Fern-) Metastasen vorhanden. Die auftretenden Symptome sind vom befallenen Organ abhängig, wobei Knochenbefall häufig zu Schmerzen und Leberbefall zu Schwächegefühl, Gewichtsverlust und Ikterus führen (8, 11, 12).

Patienten mit einem Lungenkarzinom entwickeln meist innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnose des Primärtumors Hirnmetastasen. Beim SCLC haben 10 % der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits Metastasen im ZNS (11). Die ZNS-Beteiligung kann folgende charakteristische Symptome auslösen: Kopfschmerzen, schwerwiegende psychische, kognitive und neurologische Symptome wie Ausfallerscheinungen, Verwirrtheit, Persönlichkeitsänderungen, Übelkeit und Erbrechen (11). Zudem verschlechtern ZNS-Metastasen die Prognose bei fortgeschrittenen bösartigen Erkrankungen deutlich und tragen wesentlich zur Mortalität bei (13).

Diagnostik

Aufgrund des zunächst weitgehend symptomarmen Krankheitsverlaufs erfolgt die Diagnose des SCLC meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium. Bei Verdacht auf ein Lungenkarzinom im Allgemeinen erfolgt die Erstdiagnose mittels klinischer Untersuchungen und bildgebender Verfahren (u. a. Anamnese, Laborparameter, Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Bronchoskopie) (1, 7). Die pathologische Analyse einer Tumorprobe, meist mittels einer transthorakalen Biopsie und immunhistochemischer Untersuchungen, dient der Sicherung und Differenzialdiagnose des SCLC, insbesondere zur Abgrenzung gegenüber dem NSCLC (1, 7).

In Deutschland ist derzeit kein flächendeckendes Screening-Programm zur Früherkennung von Lungenkarzinomen etabliert. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat bei Personen mit erhöhtem Lungenkarzinomrisiko durch aktuellen oder ehemaligen starken Tabakkonsum den Nutzen eines Screenings auf ein Lungenkarzinom mittels Niedrigdosis (Low-Dose)-CT im Vergleich zu keinem (bzw. keinem systematischen) Screening untersucht. Für (ehemalige) starke Raucher überwiegt der Nutzen des Low-Dose-CT Screenings auf ein Lungenkarzinom die potenziellen Risiken (14).

Schätzungsweise könnten etwa 5 von 1.000 Personen innerhalb von etwa zehn Jahren durch den Einsatz von Low-Dose-CT davor bewahrt werden, an einem Lungenkarzinom zu versterben. Das heißt, dass für einen Teil der gescreenten Personen die Lebenszeit im Vergleich zu nicht-gescreenten Personen verlängert werden könnte (14).

Ausbreitungsdiagnostik und Stadieneinteilung

Nach gesicherter Diagnose eines primären Lungenkarzinoms erfolgt eine anschließende Ausbreitungsdiagnostik und die damit verbundene Stadieneinteilung (Staging) unter Berücksichtigung der klinischen Symptome und ebenfalls anhand bildgebender Verfahren (z. B. Ganzkörper-Positronenemissionstomographie-Computertomographie (PET-CT), Schädel-MRT/CT, Sonographie) (1, 7). Das Tumorstadium spiegelt die Ausbreitung eines Tumors wider und ist die Grundlage für die Prognoseabschätzung und die Behandlung des SCLC (15). Gemäß des Zwei-Stufen-Klassifikationsschemas der Veteran Administration Lung Study Group (VALSG) wird das SCLC seit Ende der 1950er Jahre in ein begrenztes Stadium (Limited Stage, LS) und ein fortgeschrittenes Stadium (Extensive Stage, ES) unterteilt, wobei 65 % der Fälle bei Erstdiagnose als ES-SCLC eingestuft werden (16, 17). Ein LS-SCLC beschränkt sich ursprünglich auf eine Hemithoraxseite und umfasst lediglich regionale Metastasen ipsilateraler, supraklavikulärer Lymphknoten, die im selben Strahlentherapiefeld wie der Primärtumor behandelt werden können. Bei einer Ausbreitung des Tumors über eine Hemithoraxseite hinaus, inklusive maligner Pleura- oder Perikardergüsse (Flüssigkeitsansammlung im Lungenfell oder Herzbeutel), kontralateraler Lymphknoten oder hämatogener Metastasen, wird von einem ES-SCLC gesprochen (1, 16, 18).

Heute ist die Tumor-Nodus-Metastasen (TNM)-Klassifikation ein international etablierter Standard zur Tumorbeschreibung und Kategorisierung von Krebsstadien. Die TNM-Klassifikation berücksichtigt die Tumorausdehnung (T-Status), die Anzahl der befallenen Lymphknoten (N-Status) und das Auftreten von Fernmetastasen (M-Status) (19). Die aktualisierte und überarbeitete 9. Auflage des TNM-Staging-Systems wurde von der Union for International Cancer Control (UICC) und dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) basierend auf den Empfehlungen der International Association for the Study of Lung Cancer entwickelt. Diese enthält u. a. neue Empfehlungen hinsichtlich der Stadieneinteilung von Patienten mit singulären oder multiplen Lymphknoten-Metastasen sowie mit mehreren Fernmetastasen in einem oder mehreren extrathorakalen Organen sowie Änderungen der N- und M-Deskriptoren (Tabelle 3-1) (20). Trotz der Unterscheidung in M1a, M1b und M1c1/2 laut aktueller Auflage TNM-Klassifikation wird beim SCLC jedoch aufgrund fehlender aussagekräftiger Daten nur zwischen M1a und M1b unterschieden (1).

Tabelle 3-1: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach TNM-Klassifikation (9. Auflage)

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
T (Tumorausdehnung)	Tis	Carcinoma in situ
	T1	Größter Durchmesser ≤ 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
	T1a(mi)	Minimal invasives Adenokarzinom (Adenokarzinom mit lepidischem Wachstumsmuster ≤ 3 cm in der größten Ausdehnung mit einem soliden Anteil < 5 mm Durchmesser)
	T1a	Größter Durchmesser ≤ 1 cm
	T1b	Größter Durchmesser > 1 und ≤ 2 cm
	T1c	Größter Durchmesser > 2 und ≤ 3 cm
	T2	Größter Durchmesser > 3 cm und ≤ 5 cm <i>oder</i> Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina, aber ohne direkte Invasion der Carina <i>oder</i> Infiltration der viszeralen Pleura <i>oder</i> tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen
	T2a	Größter Durchmesser > 3 und ≤ 4 cm
	T2b	Größter Durchmesser > 4 und ≤ 5 cm
	T3	Größter Durchmesser > 5 aber ≤ 7 cm <i>oder</i> Infiltration von Thoraxwand (inkl. parietale Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus, oder parietales Perikard <i>oder</i> zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
	T4	Größter Durchmesser > 7 cm <i>oder</i> mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, oder Carina <i>oder</i> zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
N (Lymphknoten)	N0	Keine Lymphknotenmetastasen
	N1	Metastase(n) in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/ oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
	N2a	Singuläre Lymphknoten-Metastase in ipsilateralen mediastinalen und/ oder subkarinalen Lymphknoten
	N2b	Multiple N2 Lymphknoten-Metastasen (ipsilateral mediastinal und/ oder subkarinal)
	N3	Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraclaviculären Lymphknoten

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
M (Fernmetastasen)	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastase(n)
	M1a	Separate(r) Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen <i>oder</i> Pleura mit knotigem Befall <i>oder</i> maligner Pleuraerguss <i>oder</i> maligner Perikarderguss
	M1b	Eine solitäre Fernmetastase in einem solitären extrathorakalen Organ
	M1c1	Mehrere Fernmetastasen (>1) in einem extrathorakalen Organ
	M1c2	Mehrere Fernmetastasen in mehreren extrathorakalen Organen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (20)		

Basierend auf der TNM-Klassifikation werden Lungenkarzinome in vier UICC-Stadien unterteilt, die Auskunft über die Prognose und Therapiemöglichkeiten der Erkrankung geben (Tabelle 3-2). In den frühen Stadien (Stadium I und II) ist der Tumor klein und lokal auf die Lunge oder einige wenige regionäre Lymphknoten begrenzt, während in den fortgeschrittenen Stadien (Stadium III und IV) größere Primärtumoren vorkommen oder weiter entfernte Lymphknoten betroffen sind. In Tabelle 3-3 ist zudem eine Zuordnung der TNM-Merkmale zur VALSG-Klassifikation dargestellt.

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach UICC (9. Auflage)

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a – c	N1	M0
	T1a – c	N2a	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a – c	N2b	M0
	T2a – b	N2a	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2a	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
IIIB	T1a – c	N3	M0
	T2a – b	N2b	M0
	T2a – b	N3	M0
	T3	N2b	M0
	T4	N2a/b	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	Jedes T	Jedes N	M1a
	Jedes T	Jedes N	M1b
IVB	Jedes T	Jedes N	M1c1
	Jedes T	Jedes N	M1c2
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (20)			

Tabelle 3-3: Zuordnung der TNM-Merkmale zur VALSG-Klassifikation.

VALSG-Stadium	TNM-Merkmale
Very limited Stage	T1 – 2, N0 – 1
Limited Stage	T3 – 4 und/oder N2 – 3
Extensive Stage	M1
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1)	

Molekularpathologische Klassifizierung

Das SCLC ist eine molekular komplexe Erkrankung, die zahlreiche genetische Mutationen und eine intratumorale Heterogenität aufweist (21, 22). So könnte das Auftreten verschiedener SCLC-Subtypen die Plastizität von SCLC-Tumoren und deren hohes Metastasierungspotential erklären (22). Aktuelle präklinische Erkenntnisse aus Transkriptomanalysen weisen auf die Existenz von vier verschiedenen molekularen Subtypen des SCLC hin, die ebenso das Ansprechen des SCLC auf Chemo- und Immuntherapien beeinflussen könnten aber auch das Potential für personalisierte Behandlungen mit sich bringen (1, 21, 23, 24). Der klassische Subtyp exprimiert vermehrt den Transkriptionsfaktor und neuroendokrinen Biomarker Achaete-scute homolog 1 (ASCL1), während der variante Subtyp den Transkriptionsfaktor neurogenic differentiation 1 (NEUROD1) in erhöhtem Maße exprimiert. Daraus ergeben sich die neuroendokrinen (NE) Subtypen SCLC-A und SCLC-N. Darüber hinaus wurden zwei nicht-neuroendokrine (non-NE) Subtypen entdeckt, die sowohl ASCL1 als auch NEUROD1 wenig exprimieren. Der somit dritte Subtyp wurde infolge der Entdeckung des Transkriptionsfaktors POU class 2 homeobox 3 (POU2F3) als SCLC-P definiert und ein vierter Subtyp in Anlehnung an den ebenfalls identifizierten Transkriptionsfaktor yes-associated protein 1 (YAP1) vorgeschlagen. Da der vierte Subtyp auch durch eine epithelial-mesenchymale Transition und einen entzündlichen Phänotyp gekennzeichnet ist, wurde dieser schließlich als Subtyp SCLC-inflamed bzw. SCLC-I-definiert (1, 21, 23). Erste Daten deuten auf eine höhere Wirksamkeit der Immuntherapie in der SCLC-I-Subgruppe hin, obwohl die Abgrenzbarkeit der molekularen Subtypen sowie die therapeutische Relevanz noch weiter erforscht werden (1).

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Die Häufigkeit von Lungenkarzinomen hängt sowohl von Alter und Geschlecht als auch den zuvor genannten Risikofaktoren ab. Das Risiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken, nimmt mit dem Alter zu. Für Männer liegt das mediane Erkrankungsalter bei etwa 70 Jahren und für Frauen bei etwa 69 Jahren (3). Laut des Robert Koch-Instituts (RKI) ist die standardisierte Erkrankungsrate für das Lungenkarzinom für Männer mit 48,9 pro 100.000 Personen deutlich höher als für Frauen mit 31,8 pro 100.000 Personen. Auch die altersstandardisierten Sterberaten aufgrund eines Lungenkarzinoms sind bei Männern höher. Diese lagen bei Männern für das Jahr 2022 bei 38,5 pro 100.000 verglichen mit 22,4 pro 100.000 bei Frauen. Folglich sind Lungenkarzinome die Ursache für 22,2 % aller karzinombedingten Todesfälle bei Männern und für 16,3 % bei Frauen (2, 3). Die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten haben sich über die Zeit bei Männern und Frauen gegenläufig entwickelt. Seit Ende der 1990er Jahre sinken die Raten bei den Männern kontinuierlich, während sie bei den Frauen im gleichen Zeitraum ansteigen. Diese Entwicklung ist möglicherweise auf die unterschiedlichen Rauchgewohnheiten in den vergangenen Jahrzehnten zurückzuführen (3).

Prognose

Das Lungenkarzinom allgemein und insbesondere das SCLC geht für die Patienten weiterhin mit einer ungünstigen Prognose einher. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für Frauen mit SCLC ist gering (ca. 9 %) und liegt für Männer mit SCLC (ca. 7 %) noch niedriger (1).

Ein Hauptgrund für die schlechten Heilungsaussichten beim Lungenkarzinom allgemein und im Besonderen beim SCLC ist die häufig verzögerte Diagnose in einem bereits fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, da die frühen Symptome wie z.B. Husten unspezifisch sind und die charakteristischen Symptome erst im Verlauf der Erkrankung auftreten. Zum Zeitpunkt der Diagnose liegen bei 71 % der Patienten mit SCLC bereits Fernmetastasen vor und nur ca. 5 % der Patienten werden in einem frühen Stadium (I oder II nach UICC) diagnostiziert (Abbildung 3-1) (1, 3).

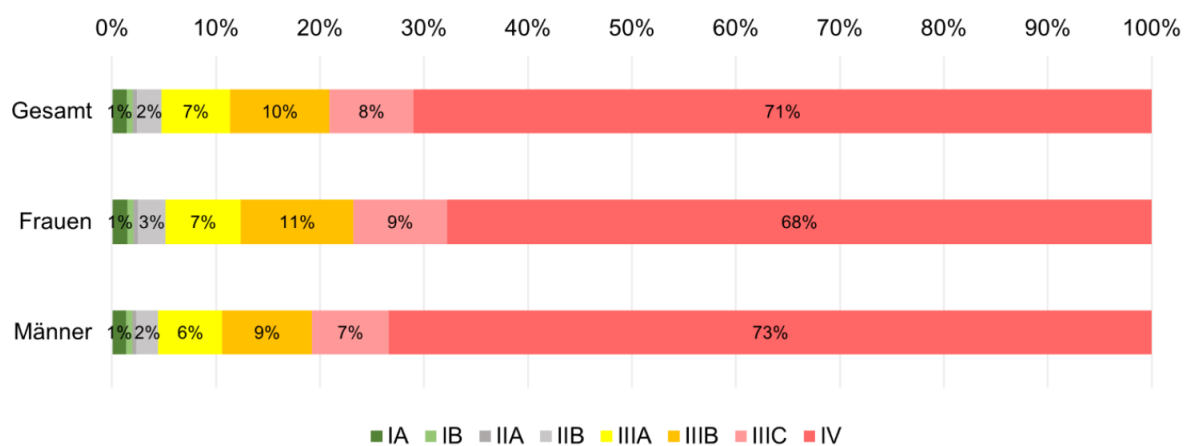


Abbildung 3-1: Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht, SCLC, nur gültige Werte ohne DCO-Fälle

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1)

Die Prognose für Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium ist deutlich schlechter, da die Überlebenswahrscheinlichkeit mit der Krankheitsprogression abnimmt (Abbildung 3-2) (1).

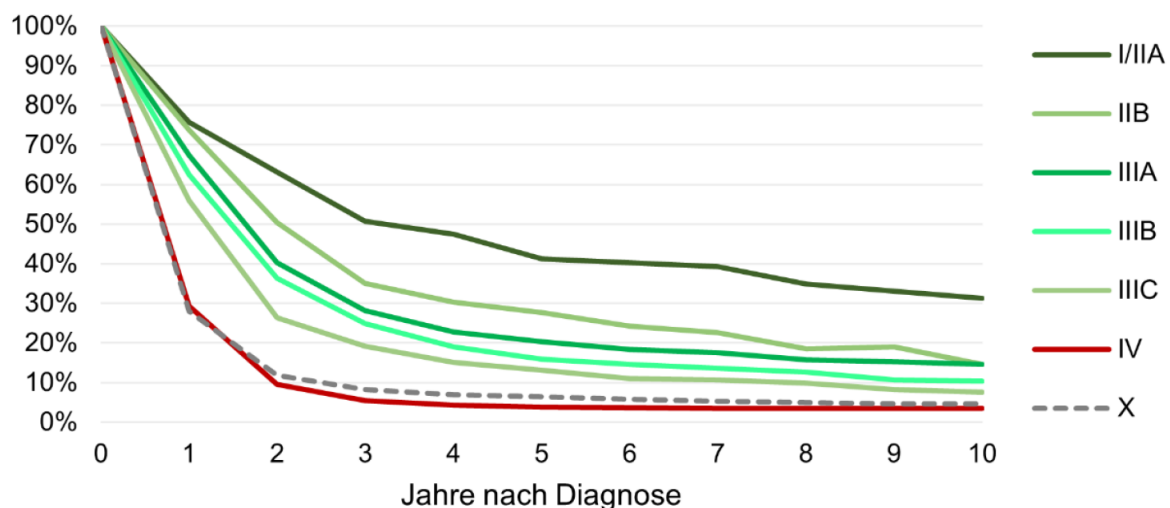


Abbildung 3-2: Relatives Überleben (im Vergleich zur altersentsprechenden Allgemeinbevölkerung) bis 10 Jahre nach Erstdiagnose eines SCLC, Periodenanalyse 2017 bis 2019)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (1)

Laut dem Leitlinienprogramm Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG), der Deutschen Krebshilfe und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF): S3-Leitlinie Lungenkarzinom, liegt die mittlere Überlebenszeit eines unbehandelten SCLC unter drei Monaten und kann durch den Einsatz angemessener Behandlungsstrategien bei Fernmetastasierung zurzeit auf acht bis zwölf Monate und bei begrenzter Ausbreitung der Erkrankung auf 14 bis 20 Monate erhöht werden. Während die 5-Jahres-Überlebensrate bei einem LS-SCLC derzeit zwischen 30 % und 50 % liegt und die Krankheit hier potenziell kurativ behandelbar ist, wird für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, d. h. Patienten mit einem ES-SCLC jedoch nur in seltenen Einzelfällen (< 1 %) ein Langzeitüberleben über fünf Jahre beobachtet (7). Mehr als 70 % der Patienten mit einem ES-SCLC versterben innerhalb des ersten Jahres (1).

Im vorliegenden Anwendungsgebiet, die Erstlinienbehandlung des ES-SCLC bei erwachsenen Patienten, besteht keine kurative Behandlungsmöglichkeit, daher liegen die Therapieziele vor allem in der Symptomlinderung, der Verbesserung oder dem Erhalt der Lebensqualität, dem Tumorsprechen und der Überlebensverlängerung (1, 7). In den letzten Jahren hat die Integration von spezifischeren Therapien, wie z. B. Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) in den deutschen Versorgungsalltag von Patienten mit SCLC die Prognose vieler Patienten deutlich verbessert (1, 7).

Neben der Tumorausbreitung, dem Alter und Geschlecht ist auch das Patientenmerkmal Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) prognostisch relevant (7). Oft sind die patientenindividuell einsetzbaren Therapieoptionen bei Patienten mit Lungenkarzinom durch einen reduzierten Allgemeinzustand sowie kardiovaskuläre, pulmonale oder andere, auch altersbedingte Komorbiditäten, eingeschränkt und die Prognose mit ES-SCLC ist weiterhin sehr ungünstig (1, 7).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst die Erstlinienbehandlung des ES-SCLC bei erwachsenen Patienten. Gemäß Fachinformation wird Tislelizumab für die beschriebene Patientenpopulation in Kombination mit Etoposid und einer Platin-Chemotherapie angewendet (5).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Therapieempfehlungen

Im vorliegenden Anwendungsgebiet, die Erstlinienbehandlung des ES-SCLC bei erwachsenen Patienten, hat sich in den letzten Jahren die Hinzunahme von ICI zum Therapiespektrum im Versorgungsalltag als neuer Standard etabliert. Entsprechend wurden ICI bereits in die deutschen (S3-Leitlinie der AWMF und Onkopedia-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)) sowie internationalen Leitlinien (ESMO-Leitlinie und NCCN-Leitlinie) für das SCLC aufgenommen (1, 7, 25, 26). Obwohl viele Patienten mit ES-SCLC zunächst auf eine Chemotherapie ansprechen, kommt es häufig zu lokalen oder Fernrezidiven, die zu einer schlechten Prognose führen (23). Die Adressierung eines Immuncheckpoints soll der Immunflucht des Tumors entgegenwirken und die Immunreaktion auf Tumorzellen intensivieren (27). Die Kombination von Immun- und Chemotherapie ist ein bedeutender Fortschritt in der Behandlung des ES-SCLC, dennoch sind die Behandlungsmöglichkeiten des ES-SCLC auch gegenwärtig noch sehr limitiert (1, 25, 26, 28). Da nicht alle Patienten auf die bisher verfügbaren ICIs ansprechen, werden langfristige Überlebensvorteile nur bei einem kleinen Anteil der Patienten beobachtet (29, 30).

Im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht keine kurative Behandlungsmöglichkeit und die aktuellen Therapieansätze sind rein palliativ ausgerichtet. Die Wahl des Therapiealgorithmus erfolgt gemäß deutscher S3-Leitlinie in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium (TNM-Klassifikation), dem Allgemeinzustand (ECOG-PS) und den Komorbiditäten des Patienten (7). Zurzeit stehen die Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1)-Inhibitoren Atezolizumab in Kombination mit Etoposid und Carboplatin sowie Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin als erste in der Europäischen Union (EU) zur Behandlung des ES-SCLC zugelassene ICI für Patienten zur Verfügung (1, 7, 31, 32). Der Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1)-Inhibitor Serplulimab erhielt ebenfalls am 03.02.2025 die Zulassung in der EU und steht dem deutschen Markt seit dem 01.05.2025 zur Verfügung, wird jedoch nicht durch die Leitlinien empfohlen (33). Bei einem reduzierten ECOG-PS (≥ 2) oder Kontraindikationen für eine Immuntherapie wird u. a. aufgrund mangelnder Studiendaten bisher noch eine alleinige Chemotherapie oder Best Supportive Care (BSC) als Behandlungsschema empfohlen, auch wenn die Zulassung von Atezolizumab und Durvalumab Patienten mit einem reduzierten ECOG-PS nicht ausschließt (1, 7, 25). Bei einer durch Tumorlast bedingten ECOG-PS 2-Situation ist der Zusatz einer Immuntherapie trotzdem gerechtfertigt. Zur Behandlung von Patienten, die aufgrund signifikanter Komorbiditäten einen verschlechterten Allgemeinzustand aufweisen empfehlen sowohl die Onkopedia- als auch die ESMO-Leitlinie eine symptomorientierte Therapie oder eine Monotherapie mit einem Zytostatikum (1). Die NCCN-Leitlinie empfiehlt ebenfalls die Kombination aus Chemo- und Immuntherapie als bevorzugte Behandlung von Patienten mit ES-SCLC. Weiterhin wird eine platinbasierte Chemotherapie mit Etoposid oder Irinotecan unter bestimmten Umständen als Erstlinientherapieoption empfohlen, es wird jedoch dazu angehalten, den therapeutischen Vorteil gegenüber dem Toxizitätsprofil abzuwägen (26).

Als nichtmedikamentöse Behandlungsoptionen stehen im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Strahlentherapie bei Hirnmetastasierung und eine thorakale Strahlentherapie zur Verfügung. Durch die aggressive und metastasierende Tumorausbreitung beim ES-SCLC ist gemäß deutscher S3-Leitlinie eine alleinige strahlentherapeutische Maßnahme zur Kontrolle der Tumorerkrankung jedoch ungeeignet und entspricht nicht der Standardtherapie. Unter Hinzunahme eines PD-L1-Inhibitors zur Chemotherapie bietet eine systemische Therapie eindeutige Vorteile hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens sowie des Gesamtüberlebens, sodass strahlentherapeutische Maßnahmen laut deutscher und internationaler Leitlinien nur im Anschluss an eine medikamentöse Therapie oder gemäß Onkopedia-Leitlinie nur bei symptomatischer Hirnmetastasierung initial erwogen werden sollen (1, 7, 26).

Therapeutischer Bedarf im Anwendungsgebiet

Das Lungenkarzinom ist weiterhin die häufigste bzw. zweithäufigste krebsbedingte Todesursache bei Männern und Frauen in Deutschland (3). Eine sehr hohe Symptomlast des Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium führt zu einer deutlich schlechteren Prognose als bei anderen malignen Erkrankungen (3, 8). Die im Vergleich zum NSCLC noch einmal schlechtere Prognose erklärt sich durch die frühe Metastasierungsneigung und somit ungünstigere Tumorstadienverteilung des SCLC (1, 3). Mehr als 70 % der Patienten mit einem ES-SCLC versterben innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung (1, 7). Mit fortschreitendem Krankheitsstadium leiden die Patienten zunehmend unter lungenkarzinomspezifischen Symptomen wie u. a. Dyspnoe, Husten, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen, Fieber oder Fatigue und den metastasenbedingten Symptomen (1, 6, 8). Trotz jüngster Verbesserung systemischer Therapieoptionen und Erweiterung des Therapiespektrums in der Erstlinientherapie des ES-SCLC, besteht eine anhaltend ungünstige Krankheitsprognose für Patienten mit ES-SCLC. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei < 1 %, da nur eine limitierte Patientenzahl auf die verfügbaren ICI anspricht (1, 7, 29).

Im hier vorliegenden Anwendungsgebiet, der Erstlinienbehandlung des ES-SCLC bei erwachsenen Patienten, konnte bisher die Kombination aus Platin-Chemotherapie mit Etoposid und entweder Atezolizumab oder Durvalumab oder Serplulimab das durchschnittliche Gesamtüberleben der Patienten verlängern (1, 29, 34-36). Trotz des immensen Fortschritts in der Behandlung des ES-SCLC ist das Ausmaß des Vorteils beim Gesamtüberleben jedoch gering, insbesondere im Vergleich zu den, bei der Behandlung des NSCLC, erzielten Ergebnissen (29).

Die Therapie der Patienten mit ES-SCLC erfolgt nach wie vor patientenindividuell und nach ärztlichem Ermessen. Hierbei finden verschiedene Aspekte, wie u. a. der Allgemeinzustand, vorhandene Komorbiditäten und die Patientenpräferenz Berücksichtigung, mit dem Ziel, Patienten ein individuell passendes Therapiekonzept zu ermöglichen. Es besteht daher ein anhaltend hoher Bedarf, das Therapiespektrum für Patienten mit ES-SCLC zu erweitern, um individuell auf die therapeutischen Bedürfnisse der Patienten eingehen zu können.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Tislelizumab

Der monoklonale Anti-PD-1-Antikörper Tislelizumab erweitert in Kombination mit Etoposid und Platin-Chemotherapie das Therapiespektrum für eine systemische Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit ES-SCLC.

Tislelizumab weist eine modifizierte Region des kristallisierbaren Fragments (Fragment, Crystallizable, Fc) auf, welche in präklinischen Studien zu einer verminderten antikörperabhängigen zellvermittelten Phagozytose der T-Zellen führte (37-39). Zudem konnte in strukturellen Analysen mit über 80 % eine vergleichsweise größere Überlagerung der Bindungsoberfläche von Tislelizumab mit dem PD-1-Rezeptor als bei anderen PD-1-Inhibitoren beobachtet werden, die auf eine maximale sterische Hinderung der PD-1/PD-L1-Interaktion hinweist (40). Darüber hinaus verfügt Tislelizumab im Vergleich zu anderen PD-1-Inhibitoren über eine niedrigere Dissoziationsrate und eine höhere Halbwertszeit (40).

Mit Tislelizumab steht dem Markt nun ein hochspezifischer PD-1-Inhibitor zur Verfügung, der für die Behandlung von Patienten mit ES-SCLC vorteilhaft ist. Tislelizumab steht somit als zusätzliche Therapiealternative zur Verfügung und erlaubt es, bestmöglich auf die Bedürfnisse der Patienten durch ein individuell passendes Therapieangebot einzugehen.

In der Studie RATIONALE 312 profitierten erwachsene Patienten mit ES-SCLC durch die Behandlung mit Tislelizumab + EP von einem klinisch relevant verbesserten Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) (Median: 15,5 vs. 13,5 Monate; HR [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,78 [0,63; 0,95]), einem statistisch signifikant verbesserten progressionsfreien Überleben (Progression-Free Survival, PFS) (Median: 4,7 vs. 4,3 Monate; HR [95 %-KI]: 0,64 [0,52; 0,78]; $p = <0,0001$) und klinischen Ansprechen (68,3 % vs. 61,7 %) gegenüber einer Behandlung mit Placebo + EP. Darüber hinaus bietet Tislelizumab ein vorteilhaftes Sicherheitsprofil und erweitert somit das Therapiespektrum zur Deckung des anhaltend hohen therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

In Deutschland werden epidemiologische Daten am RKI auf Bundesebene zusammengeführt und die epidemiologischen Maßzahlen in den Datenbanken des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) nach ICD-10 zur Verfügung gestellt. Bundesweite Daten zum kleinzelligen Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium liegen für Deutschland nicht vor. Deshalb beziehen sich die weiteren Darstellungen zur Inzidenz und Prävalenz auf das Lungenkarzinom in der Gesamtheit (ICD-10 C33 „Bösartige Neubildung der Trachea“ und ICD-10 C34 „Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge“). Basierend auf der Datenbank des ZfKD liegen derzeit Zahlen zur Prävalenz bis einschließlich 2019 und zur Inzidenz bis einschließlich 2022 vor (Stand der Datenbank: 05.09.2024). Für die Darstellung und Fortschreibung der Inzidenz werden jedoch nur die Daten bis 2021 herangezogen. Gemäß ZfKD sind vor allem die Zahlen für das letzte Inzidenzjahr 2022 als vorläufig anzusehen, da noch mit einem nachträglichen Anstieg im einstelligen Prozentbereich gerechnet wird (ZfKD-Datenabfrage). Somit sind die aktuell verfügbaren Daten für das Jahr 2022 mit deutlichen Unsicherheiten behaftet und werden aus diesem Grund im vorliegenden Dossier für die Darstellung der Inzidenz nicht berücksichtigt. Für weitere, nicht in der Datenbank enthaltene Daten wird ergänzend die aktuelle Publikation des RKI aus dem Jahr 2023 herangezogen (3).

Eigene Berechnungen zur Inzidenz und Prävalenz wurden in Microsoft Excel mit ungerundeten Zahlen durchgeführt und entsprechend kaufmännisch auf die dargestellten Werte gerundet (41).

Inzidenz der Erkrankung

Das Lungenkarzinom gehört in Deutschland zu den häufigsten bösartigen Erkrankungen – bei Männern ist diese die zweithäufigste, bei Frauen nach Brust- und Darmkrebs die dritthäufigste bösartige Erkrankung (3).

Tabelle 3-4: Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 bis C34) in Deutschland

Jahr	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Inzidenz, rohe Rate pro 100.000 Einwohner								
Frauen	50,0	51,9	53,0	53,1	54,0	57,0	55,4	57,6
Männer	92,3	92,6	90,1	89,1	88,5	88,4	85,0	85,7
Gesamt	70,7	71,9	71,3	70,9	71,0	72,5	70,0	71,4
Inzidenz, Fallzahlen								
Frauen	20.628	21.526	22.139	22.223	22.679	23.979	23.358	24.258
Männer	36.620	37.183	36.591	36.346	36.182	36.230	34.873	35.170
Gesamt	57.248	58.709	58.730	58.569	58.861	60.209	58.231	59.428
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (41)								

Die Neuerkrankungsrate steigt mit dem Alter (Abbildung 3-3). Das Erkrankungsalter bei der Erstdiagnose des Lungenkarzinoms lag im Jahr 2020 im Median bei 70 Jahren bei Männern und bei 69 Jahren bei Frauen (3).

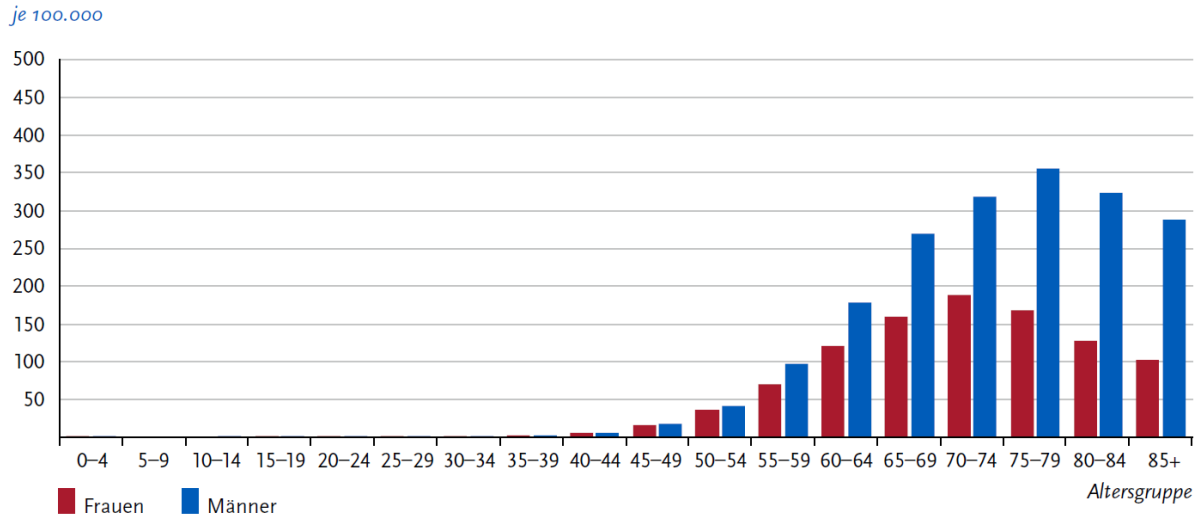


Abbildung 3-3: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C33 bis C34, Deutschland 2019 bis 2020

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (3)

Die altersstandardisierten Erkrankungsrate entwickeln sich bei beiden Geschlechtern gegenläufig. Seit Ende der 1990er Jahre steigt die Erkrankungsrate bei Frauen kontinuierlich an, während die Erkrankungs- und Sterberate bei Männern im gleichen Zeitraum zurückging (Abbildung 3-4). Diese unterschiedliche Entwicklung kann auf die bereits länger zurückliegende Veränderung der Rauchgewohnheiten zurückgeführt werden und wird sich vermutlich noch weiter fortsetzen (3).

je 100.000 (alter Europastandard)

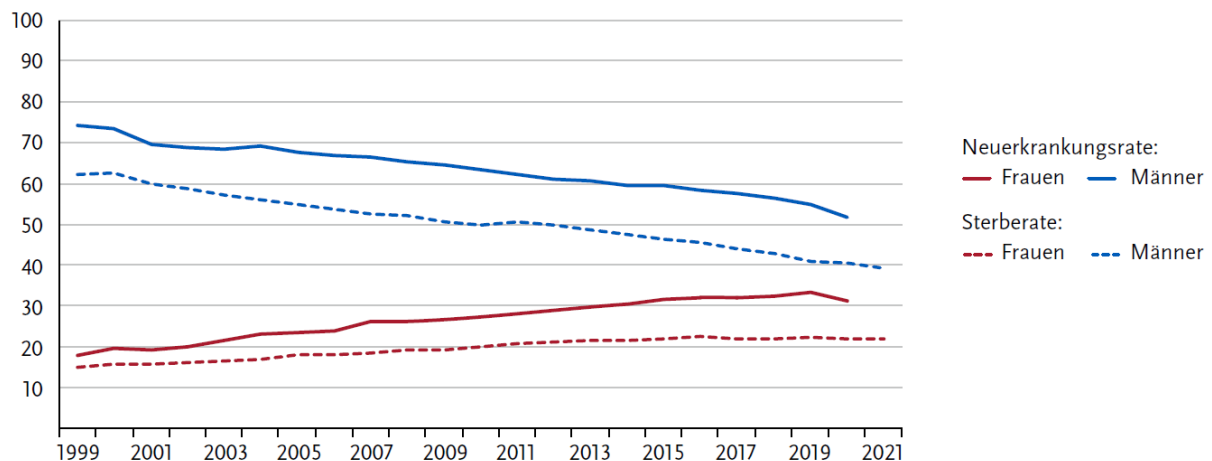


Abbildung 3-4: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C33 bis C34

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (3)

Obwohl die Inzidenzrate bei Männern in den letzten Jahren abnahm, stieg die absolute Anzahl von Neuerkrankungen aufgrund der demografischen Entwicklung in Deutschland bis 2010 leicht an, um dann auf etwa gleichem Niveau zu bleiben (Abbildung 3-5). Bei Frauen führten die Zunahme der Inzidenzrate und die demografische Entwicklung insgesamt zu einer Zunahme der Anzahl der Neuerkrankungen.

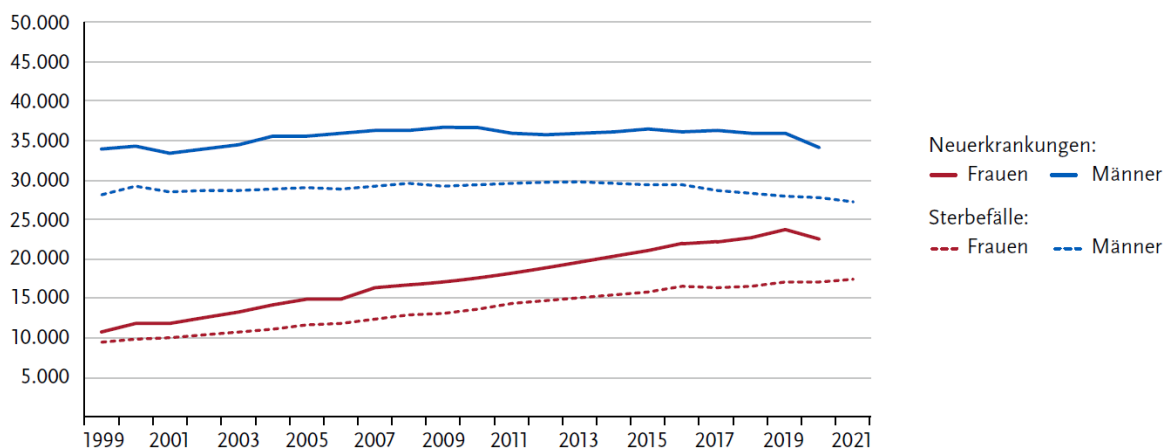


Abbildung 3-5: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C33 bis C34

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (3)

Prävalenz der Erkrankung

Die 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms lag nach Angaben des RKI gemäß ZfKD-Abfrage im Jahr 2019 bei insgesamt etwa 93.482 Fällen (39.453 Frauen und 54.029 Männer) (41, 42). In Tabelle 3-5 sind die rohen Raten sowie die Fallzahlen der zum jeweiligen Stichtag lebenden Personen angegeben, die innerhalb der fünf vorangegangenen Jahre an einem bösartigen Tumor der Lunge erkrankt sind.

Tabelle 3-5: 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 bis C34)

Jahr	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
5-Jahres-Prävalenz, rohe Rate pro 100.000 Einwohner								
Frauen	70,6	74,3	77,9	82,0	86,2	90,1	92,0	93,6
Männer	128,7	129,4	130,6	130,5	130,7	133,7	132,9	131,7
Gesamt	99,0	101,3	103,7	105,9	108,1	111,6	112,2	112,4
5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen								
Frauen	29.040	30.625	32.225	34.146	36.036	37.788	38.701	39.453
Männer	50.677	51.204	52.006	52.885	53.206	54.606	54.440	54.029
Gesamt	79.717	81.829	84.231	87.031	89.242	92.394	93.141	93.482
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								
Quelle: (41)								

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Tislelizumab in Kombination mit Etoposid und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des ES-SCLC bei erwachsenen Patienten	6.826 – 9.108	6.089 – 8.124
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (41)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Tislelizumab in Kombination mit Etoposid und Platin-Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des ES-SCLC bei erwachsenen Patienten (5). Für dieses Anwendungsgebiet stehen keine spezifischen epidemiologischen Daten zur Verfügung. Aus diesem Grund wurde die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Tislelizumab ausgehend von der Anzahl der Patienten mit einem Lungenkarzinom schrittweise unter Berücksichtigung der Anwendungskriterien berechnet (Abbildung 3-6).

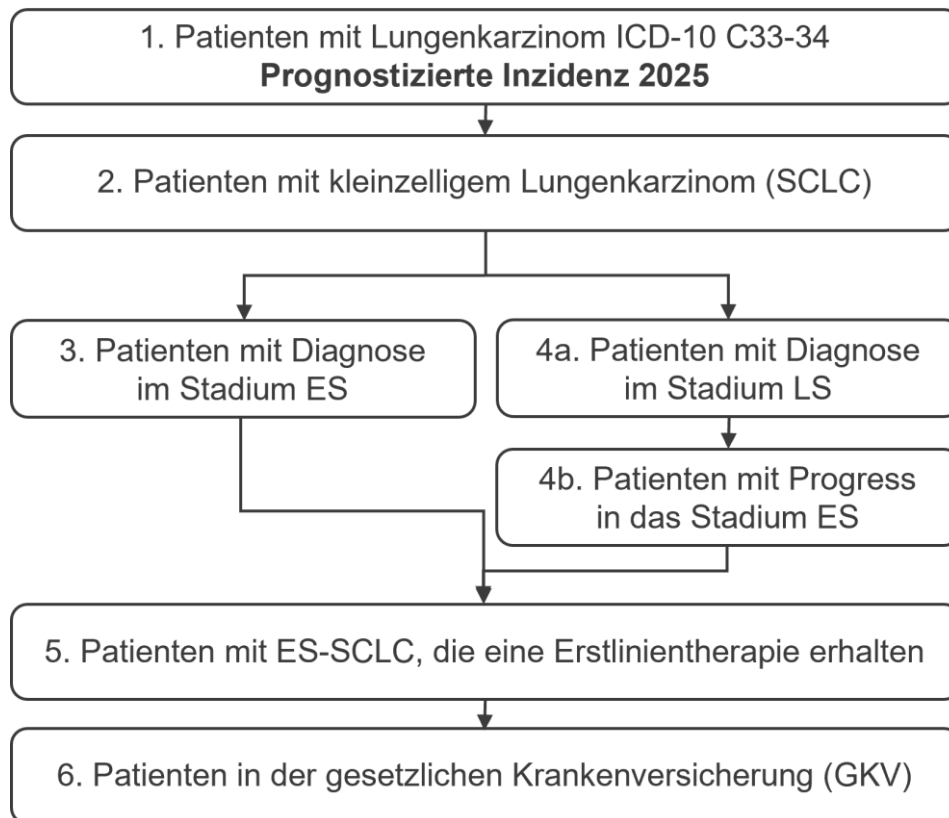


Abbildung 3-6: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Im Folgenden werden die in den herangezogenen Quellen aufgeführten Werte sowie die Berechnungen der Ober- und Untergrenze kaufmännisch auf eine Nachkommastelle gerundet angegeben. Die genauen Werte sind der Originalquelle bzw. dem zugehörigen Dokument „Herleitung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Tislelizumab – ES-SCLC 1L“ zu entnehmen, in welchem weiterhin die zugehörigen Seitenzahlen der verwendeten Quellen aufgeführt sind (41).

Schritt 1: Patienten mit Lungenkarzinom

Als Ausgangswert für die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird die Anzahl der für Deutschland im Jahr 2025 prognostizierten neuerkrankten Patienten (Inzidenz) mit Lungenkarzinom (ICD-10 C33 bis C34) von 59.992 Patienten (Tabelle 3-9) für die weiteren Berechnungsschritte zugrunde gelegt.

Schritt 2: Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC)

Der Anteil der Patienten mit SCLC an der Gesamtzahl der Patienten mit einem Lungenkarzinom wurde mittels einer umfangreichen Registerauswertung der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) vom Februar 2020 bestimmt (4). Diese Analyse ist die umfassendste Auswertung deutscher Krebsregister und beruht auf 281.482 Patientendatensätzen von 27 Krebsregistern aus 14 Bundesländern. Im Bericht vom Februar 2020 liegen aus den Jahren 2000 bis 2018 für 218.907 Patienten Informationen zum histologischen Subtyp vor. Bei 38.180 Patienten wurde ein SCLC dokumentiert, was einem Anteil von 17,4 % entspricht (4).

Zudem wurde eine Analyse des RKI herangezogen, die anhand der in den epidemiologischen Krebsregistern in Deutschland erfassten Neuerkrankungen im Jahr 2019 bis 2020 einen Anteil des SCLC von 17 % bei Frauen und 14 % bei Männern bestimmt hat. Unter Ausschluss von Fällen unbekannter Tumorphistologie, die mit 10 % angegeben wurden, ergibt sich ein Anteil von 18,9 % bei Frauen und 15,6 % bei Männern. Durch hinzuziehen der Inzidenzdaten des Lungenkarzinoms von 2019 bis 2020, die in der Krebsdatenbank des ZfKD abgerufen werden können, lässt sich ein Geschlechteranteil von 40,0 % Frauen und 60,0 % Männern für die Inzidenz des Lungenkarzinoms bestimmen. Daraus ergibt sich insgesamt ein geschlechtsunabhängiger Anteil von 16,9 % für das SCLC (2, 41, 42). Dieser entspricht nahezu dem vom ADT ermittelten Wert.

Zusammenfassend liefern sowohl das ADT als auch die Analyse des RKI valide und repräsentative Daten für den Anteil der Patienten mit ES-SCLC. Weiteren Berechnungen der Patienten mit ES-SCLC wird deshalb eine Spanne von 16,9 % bis 17,4 % zugrunde gelegt. Bezogen auf die prognostizierte Inzidenz der Patienten mit Lungenkarzinom für das Jahr 2025 ergibt sich damit eine Anzahl von 10.139 bis 10.439 Patienten mit SCLC (41).

Schritt 3: Patienten mit Erstdiagnose im fortgeschrittenen Stadium (ES)

Entsprechend der Zulassung ist Tislelizumab zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit ES-SCLC indiziert. Dies umfasst gemäß der UICC-Klassifikation, 9. Auflage, die Stadien IVA und IVB. (20). Somit bildet das TNM-Stadium IV auch in der 9. Auflage die Definition des ES-SCLC ab.

Der Anteil an Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Diagnose im Stadium IV befinden wurde anhand der Daten der ADT und dem Deutschen Krebsregister e. V. (DKR), ehemals Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) berechnet.

Die Analyse des ADT von 2016 hat einen Erhebungszeitraum von 2000 bis 2014 und basiert auf 210.076 Datensätzen, die in 31 Klinischen Registern in 11 deutschen Bundesländern gesammelt wurden. Dabei wurden 32.801 Patienten, davon 22.811 Männer und 9.990 Frauen mit einem SCLC erfasst. Insgesamt 19.451 Patienten mit einem SCLC wurden dem Stadium IV zugeordnet, woraus sich ein Anteil von 59,3 % an der Gesamtanzahl aller Patienten mit SCLC ergibt. Unter Ausschluss von Patienten ohne Stadienzuordnung an der Bestimmung der Grundgesamtheit ergab sich ein Anteil von 72,3 % der Patienten mit SCLC, die eine Diagnose im Stadium IV erhielten (43).

Die Analyse der groß angelegten, repräsentativen Registerstudie des DKR (ehemals GEKID) beruht auf 12 von 16 Krebsregistern der Bundesländer und umfasst aktuell 132.612 Patienten, die im Zeitraum zwischen 2002 und 2010 mit einem Lungenkarzinom diagnostiziert wurden. In dieser Analyse betrugen die Anteile der Patienten mit SCLC im Stadium IV 39,5 % (Frauen 36,6 % und Männer 40,9 %) und unter Ausschluss der Patienten mit fehlender Angabe zum Tumorstadium 71,4 % (Frauen 69,1 % und Männer 72,4 %) (44).

Somit wird davon ausgegangen, dass 71,4 % bis 72,3 % der Patienten mit einem SCLC bereits im fortgeschrittenen Stadium (ES, TNM-Stadium IV) erstdiagnostiziert werden. Daraus ergibt sich eine Spanne von 7.239 bis 7.547 Patienten mit ES-SCLC bezogen auf die im Jahr 2025 prognostizierten Patienten mit SCLC.

Schritt 4a: Patienten mit Erstdiagnose im begrenzt fortgeschrittenen Stadium (LS)

Da Schritt 3 lediglich Patienten mit ES-SCLC umfasst, die bei Erstdiagnose bereits dem TNM-Stadium IV zugeordnet werden und Patienten außer Acht lässt, die im selben Zeitraum aus einem früheren Stadium in das Stadium IV progredieren, kann es an dieser Stelle zu einer Unterschätzung der Patientenpopulation kommen. Um dies zu vermeiden, sollen die Anteile der Patienten mit LS-SCLC, die einen Progress ins ES-SCLC erfahren zu den in Schritt 3 bestimmten Patientenzahlen hinzugerechnet werden.

Die Anzahl der Patienten mit SCLC, die in einem früheren Stadium als Stadium IV (TNM-Stadium I – III) diagnostiziert werden lässt sich aus der Differenz der Gesamtanzahl an Patienten mit SCLC und den Patienten mit Erstdiagnose ES-SCLC bestimmen. Durch Heranziehen der in Schritt 3 bestimmten Anteile basierend auf den Daten des ADT und des DKR (ehemals GEKID) kann somit im Umkehrschluss ein Anteil von 27,7 % als untere Spanne und 28,6 % als obere Spanne zur Berechnung der Patientenzahl mit LS-SCLC festgelegt werden. Für den folgenden Herleitungsschritt 4b wird daher von 2.809 bis 2.986 Patienten mit LS-SCLC ausgegangen (41).

Schritt 4b: Patienten mit Progress in das fortgeschrittene Stadium (ES) im Jahr 2025

Die Datenlage zum Progressionsgeschehen von Patienten mit einer SCLC-Diagnose in den Stadien I bis III ist limitiert. Lediglich das Tumorregister München (TRM) erfasst den Anteil der Patienten mit SCLC, die innerhalb von 15 Jahren nach Diagnosestellung eine Metastasierung als Progressionsereignis erleiden. In den Jahren 1998 bis 2020 wurden 5.170 Patienten erfasst, die bei der Erstdiagnose keine Fernmetastasen aufwiesen (45). Das TRM gibt die kumulative Inzidenz des erstmaligen Progressionsereignisses (Fernmetastase) bei Patienten pro Jahr nach Erstdiagnose des SCLC an. Innerhalb von 15 Jahren entwickelten 52,5 % der Patienten eine Fernmetastase (45). Aus der kumulativen Inzidenz können die jährlichen Ereignisraten für eine Metastasierung für die Jahre 1 bis 15 nach Erstdiagnose berechnet werden (41). Bezogen auf die Anzahl der Patienten, die in den Jahren 2010 bis 2024 neu an SCLC in einem früheren Stadium erkrankt sind, können so die Patienten ermittelt werden, deren Erkrankung in den Jahren 2010 bis 2024 in einem früheren Stadium diagnostiziert wurde und die im Betrachtungsjahr 2025 voraussichtlich eine Krankheitsprogression (Fernmetastase) entwickelt haben könnten (Tabelle 3-7).

Von den in den jeweiligen Diagnosejahren inzidenten Patienten liegt bei 16,9 % bis 17,4 % ein SCLC vor (siehe Schritt 2). Der Anteil der Patienten, deren Erkrankung in einem frühen Stadium diagnostiziert wird, ergibt sich reziprok aus Schritt 3 und wurde in Schritt 4a beschrieben. Da in Summe bei 71,4 % bis 72,3 % der Patienten bei Diagnose ein ES-SCLC (Stadium IV) festgestellt wird, befinden sich im Umkehrschluss 27,7 % bis 28,6 % der Patienten in einem frühen Stadium der Erkrankung (Stadium I bis III). Von allen Patienten, die in den Jahren 2010 bis 2024 die Diagnose SCLC im frühen Stadium erhalten haben, tritt in Summe voraussichtlich bei 1.468 bis 1561 Patienten im Betrachtungsjahr 2025 ein Progressionsereignis (erstmaliges Auftreten einer Fernmetastase) auf (Tabelle 3-7). Diese Patienten werden damit Teil des Anwendungsgebietes von Tislelizumab und sind zu den im Jahr 2025 voraussichtlich neu diagnostizierten Patienten mit ES-SCLC zu addieren. In Summe lässt sich die Zahl der Patienten mit ES-SCLC im Jahr 2025 auf 8.707 bis 9.108 Patienten schätzen.

Die Angaben sind jedoch mit einer geringen Unsicherheit behaftet, da das Vorgehen Patienten vernachlässigt, die bereits im Vorjahr des Betrachtungsjahres Metastasen entwickelt haben. Zudem weist das TRM darauf hin, dass die Häufigkeit der angegebenen Ereignisse aufgrund von Untererfassung unterschätzt sein kann (45).

Tabelle 3-7: Berechnung der Anzahl von Patienten mit ES-SCLC aus früheren Stadien mit Krankheitsprogression

Zeit bis zum ersten Progressionsereignis (Fernmetastase nach Erstdiagnose)	Inzidenz im Diagnosejahr	Anzahl der Patienten mit SCLC (Spanne gemäß Schritt 2)		Anzahl der Patienten mit SCLC im Stadium I bis III (Spanne reziprok zu Schritt 3)		Kumulative Inzidenz ^a (TRM)	Jährliche Ereignisrate	Anzahl der Patienten mit SCLC im Stadium I bis III, die eine Fernmetastase entwickeln ^{b,c}
		16,9 %	17,4 %	27,7 %	28,6 %			
1 Jahr	2024: 59.851	10.115	10.414	2.802	2.978	33,5 %	33,5 %	939 – 998
2 Jahre	2023: 59.710	10.091	10.389	2.795	2.971	46,1 %	12,6 %	352 – 374
3 Jahre	2022: 59.569	10.067	10.365	2.789	2.964	49,9 %	3,8 %	106 – 113
4 Jahre	2021: 59.428	10.043	10.340	2.782	2.957	50,9 %	1,0 %	28 – 30
5 Jahre	2020: 58.231	9.841	10.132	2.726	2.898	51,5 %	0,6 %	16 – 17
6 Jahre	2019: 60.209	10.175	10.476	2.819	2.996	51,7 %	0,2 %	6
7 Jahre	2018: 58.861	9.948	10.242	2.755	2.929	52,1 %	0,4 %	11 – 12
8 Jahre	2017: 58.569	9.898	10.191	2.742	2.915	52,2 %	0,1 %	3
9 Jahre	2016: 58.730	9.925	10.219	2.749	2.923	52,2 %	0,0 %	0
10 Jahre	2015: 58.709	9.922	10.215	2.748	2.922	52,3 %	0,1 %	3
11 Jahre	2014: 57.248	9.675	9.961	2.680	2.849	52,5 %	0,2 %	5 – 6
12 Jahre	2013: 56.270	9.510	9.791	2.634	2.800	52,5 %	0,0 %	0
13 Jahre	2012: 55.320	9.349	9.626	2.590	2.753	52,5 %	0,0 %	0
14 Jahre	2011: 54.781	9.258	9.532	2.564	2.726	52,5 %	0,0 %	0
15 Jahre	2010: 55.193	9.328	9.604	2.584	2.747	52,5 %	0,0 %	0
Summe								1.468 – 1.561
<p>a: Die kumulative Inzidenz beruht auf den Daten des TRM.</p> <p>b: Jährliche Ereignisrate (%) x Anzahl inzidenter Patienten mit ES-SCLC in früheren Stadien im jeweiligen Jahr.</p> <p>c: Die Berechnungen der an ES-SCLC im Stadium I bis III neu erkrankten Patienten können in der Excel-Datei zur Herleitung der Zielpopulation nachvollzogen werden.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (41, 45)</p>								

Schritt 5: Patienten, die eine Chemoimmuntherapie in der Erstlinienbehandlung erhalten

Tislelizumab ist in dem Anwendungsgebiet, welches dem Nutzendossier zugrunde liegt, in Kombination mit Etoposid und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des ES-SCLC erwachsener Patienten angezeigt. Aufgrund des charakteristisch rapide fortschreitenden Krankheitsverlaufs des SCLC und der frühen Neigung zur Metastasierung ist das ES-SCLC und insbesondere ein nicht therapiertes ES-SCLC mit einer schlechten Prognose verbunden. Abhängig vom Allgemeinzustand (ECOG-PS) der Patienten können Therapiemaßnahmen patientenindividuell entschieden werden, grundsätzlich kommen jedoch alle erwachsenen Patienten mit einem ES-SCLC für eine Erstlinientherapie mit einer Chemoimmuntherapie infrage.

Diese Annahme kann jedoch zu einer geringen Überschätzung der Zielpopulation führen, da ungewiss ist, welcher Anteil der Patienten mit ES-SCLC eine Kontraindikation gegen eine Immuntherapie oder einen anderen, in Abschnitt 6.1 der Fachinformation gelisteten, Bestandteile des Medikaments aufweisen oder welchem Anteil aufgrund eines sehr schlechten Allgemeinzustandes von einer Chemoimmuntherapie abgeraten werden könnte. Zudem besteht die Möglichkeit, dass Patienten auf eigenen Willen keine Chemoimmuntherapie erhalten. Die DKG erfasste für 2022 erstmals und optional Kennzahlen zur Anwendung einer Chemoimmuntherapie bei SCLC. Hier liegen aus 55 Zentren Daten für 1.554 Primärfälle (Stadium IV) vor. Bei 78,4 % der erfassten Patienten wurde eine Platin-Chemotherapie in Kombination mit Etoposid und einem PD-L1-Antikörper durchgeführt. Somit wird für die Herleitung der Zielpopulation in Schritt 5 eine untere Spanne von 78,4 % herangezogen. Die obere Spanne wird mit 100 % angegeben.

Bezogen auf die prognostizierte Inzidenz der Patienten mit Lungenkarzinom für das Jahr 2025, wird die Zahl der Patienten mit ES-SCLC, die eine Chemoimmuntherapie in der Erstlinienbehandlung erhält somit auf 6.826 bis 9.108 Patienten geschätzt (41, 46).

Schritt 6: Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)

Für die Bestimmung der Zielpopulation sind ausschließlich Patienten, die in der GKV versichert sind, zu berücksichtigen. Für die Anzahl der GKV-Versicherten wurden die Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) (Stichtag: 01. August 2025) sowie die Angaben zur Gesamtbevölkerung Deutschlands vom Statistischen Bundesamt (Destatis) (Stichtag: 30. März 2025) herangezogen. Bei 74.535.371 gesetzlich Versicherten und einem Bevölkerungsstand von 83.517.030 Personen ergibt sich ein Anteil von 89,2 % in der GKV (47, 48). Entsprechend beläuft sich die Anzahl der Patienten mit ES-SCLC in der GKV-Zielpopulation auf 6.089 bis 8.124 Patienten.

Herleitung der Zielpopulation

Ausgehend von den oben berechneten Anteilen wird in Tabelle 3-8 schrittweise die Anzahl der Patienten bzw. die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation zusammengefasst.

Tabelle 3-8: Herleitung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Anteil	Anzahl Patienten
1. Patienten mit Lungenkarzinom, prognostizierte Inzidenz 2025	100 %	59.992
2. Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC)	16,9 % – 17,4 %	10.139 – 10.439
3. Patienten mit Erstdiagnose im fortgeschrittenen Stadium (ES)	71,4 % – 72,3 %	7.239 – 7.547
4. a: Patienten mit Erstdiagnose im begrenzt fortgeschrittenen Stadium (LS)	27,7 % – 28,6 %	2.809 – 2.986
4. b: Patienten mit Progress in das fortgeschrittene Stadium ES im Jahr 2025		1.468 – 1.561
5. Summe aus 3 und 4b: Patienten mit ES-SCLC im Jahr 2025		8.707 – 9.108
6. Patienten, die eine Chemoimmuntherapie in der Erstlinienbehandlung erhalten	78,4 % – 100 %	6.826 – 9.108
7. Patienten in der GKV	89,2 %	6.089 – 8.124
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (41)		

Insgesamt ist die epidemiologische Datenlage für das vorliegende Anwendungsgebiet von Tislelizumab begrenzt. Daher wurde auf unterschiedliche Quellen zurückgegriffen, deren Datengrundlage sich zum Teil auf unterschiedliche Jahre stützt. Demzufolge liegen für mehrere Berechnungsschritte Unsicherheiten vor, die in einer Über- oder Unterschätzung der Patientenzahl resultieren können.

Die Herleitung der Zielpopulation von Tislelizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt weitestgehend analog zu vorherigen Nutzenbewertungsverfahren nicht vorbehandelter Patienten mit ES-SCLC (49, 50). Dabei wird in den einzelnen Herleitungsschritten, sofern möglich auf analoge Quellen und die daraus resultierenden prozentualen Anteile zurückgegriffen, welche bereits vom G-BA im Anwendungsgebiet der Erstlinientherapie des ES-SCLC anerkannt wurden (49-52). Durch die Verwendung aktueller Versionen einzelner Referenzen, kann es zu leichten Abweichungen der prozentualen Anteile in den einzelnen Herleitungsschritten kommen. Für die Herleitung der Zielpopulation von Tislelizumab wird zudem der aktuelle Anteil an GKV-Versicherten in der Zielpopulation berücksichtigt. Insgesamt ist die Zielpopulation für Tislelizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet, die Erstlinienbehandlung des ES-SCLC bei erwachsenen Patienten, vergleichbar zu vorherigen Nutzenbewertungen nicht vorbehandelter Patienten mit ES-SCLC (49, 50).

Im Anwendungsgebiet von Atezolizumab für die Erstlinientherapie des ES-SCLC wurde eine Zielpopulation von 7.280 bis 8.550 und im Anwendungsgebiet von Durvalumab für die Erstlinientherapie des ES-SCLC eine Zielpopulation von 3.210 bis 6.130 bestimmt (49, 50). Insgesamt ist die Zielpopulation für Tislelizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet mit 6.021 bis 8.033 Patienten etwas größer als in der Nutzenbewertung von Durvalumab, aber vergleichbar mit der Zielpopulation in der Nutzenbewertung von Atezolizumab (41, 49, 50).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Um abzuschätzen, inwieweit sich die Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms innerhalb der nächsten fünf Jahre verändern wird, wurde eine Vorausberechnung auf Basis der publizierten Daten des ZfKD vorgenommen. Basierend auf den für die letzten fünf Jahre verfügbaren Daten (Inzidenzintervall: 2016 bis 2021; Prävalenzintervall: 2014 bis 2019) wurde die durchschnittliche Wachstumsrate anhand folgender Formel ermittelt:

$$\text{Durchschnittliche Wachstumsrate [\%]} = \left(\sqrt[5]{\frac{\text{Fallzahl Intervall}_{\text{Ende}}}{\text{Fallzahl Intervall}_{\text{Beginn}}}} - 1 \right) * 100$$

Aus den Fallzahlen der Inzidenz ergibt sich eine durchschnittliche Wachstumsrate von 1,84 % für Frauen und -0,79 % für Männer. Für die 5-Jahres-Prävalenz wurde eine Wachstumsrate von 4,13 % für Frauen und 0,77 % für Männer ermittelt (41). Unter Anwendung dieser Wachstumsraten können ausgehend von den Daten des letzten verfügbaren Jahres die Fallzahlen bis zum Jahr 2030 fortgeschrieben werden (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 bis C34)

Jahr	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
Inzidenz, prognostizierte Fallzahlen										
Frauen		24.706	25.161	25.626	26.098	26.580	27.070	27.570	28.078	28.596
Männer		34.892	34.617	34.344	34.073	33.804	33.537	33.273	33.010	32.750
Gesamt		59.569	59.710	59.851	59.992	60.134	60.277	60.419	60.562	60.705
5-Jahres-Prävalenz, prognostizierte Fallzahlen										
Frauen	42.779	44.546	46.386	48.302	50.297	52.375	54.538	56.791	59.136	61.579
Männer	54.860	55.280	55.704	56.131	56.561	56.994	57.431	57.871	58.314	58.761
Gesamt	97.461	99.513	101.609	103.749	105.934	108.165	110.443	112.769	115.144	117.569
<p>a: Prognostizierte Fallzahlen der aufsummierten geschlechtsspezifischen Fallzahlen. Die Grundlage der Prognose bilden die Zeilen „Gesamt“ in der Tabelle 3-4 (Inzidenz) bzw. in der Tabelle 3-5 (Prävalenz). Aufgrund unterschiedlicher Wachstumsraten für Frauen, Männer und beide Geschlechter zusammengekommen (Gesamt) addieren sich die in dieser Tabelle angegebenen Fallzahlen je Geschlecht nicht zum Wert der Fallzahlen „Gesamt“ auf.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (41)</p>										

Die Prognose zeigt für die kommenden fünf Jahre einen Anstieg der Inzidenz bei Frauen und einen marginalen Rückgang der Inzidenz bei Männern. Dieser anhaltende Trend zeigte sich bereits in den vergangenen Jahren (Tabelle 3-4, Abbildung 3-4) und ist vermutlich auf die bereits länger zurückliegende Veränderung der Rauchgewohnheiten zurückzuführen (3). In der Gesamtheit beider Geschlechter zeigt sich dennoch eine steigende Inzidenz für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33 bis C34). Die Prognose der 5-Jahres Prävalenz zeigt für beide Geschlechter einen deutlichen Anstieg, der sich in den errechneten Zahlen widerspiegelt.

Basierend auf den Berechnungen zur Entwicklung der Inzidenz in den kommenden fünf Jahren wurde analog zur Herleitung der Zielpopulation die Entwicklung des GKV-Anteils der Zielpopulation in den kommenden fünf Jahren prognostiziert. Hierfür wurden die prognostizierten Fallzahlen der Inzidenz als Ausgangswert (Schritt 1) der Berechnungen angenommen und der GKV-Anteil der Zielpopulation entsprechend den Annahmen in Tabelle 3-8 für die Jahre 2026 – 2030 ermittelt (Tabelle 3-10). Die Zielpopulation umfasst Erwachsene mit ES-SCLC in der Erstlinienbehandlung.

Tabelle 3-10: Prognostizierte Änderung des GKV-Anteils der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Tislelizumab

Jahr	2025	2026	2027	2028	2029	2030
<i>GKV-Anteil der Zielpopulation, prognostizierte Fallzahlen</i>						
ES-SCLC	6.089 – 8.124	5.811 – 7.748	5.827 – 7.767	5.840 – 7.785	5.854 – 7.804	5.868 – 7.822
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (41)						

Für die kommenden fünf Jahre wurde prognostiziert, dass der GKV-Anteil der Patienten in der Zielpopulation im Mittel stabil zwischen etwa 5.800 und 7.800 liegt. In der Berechnung der Prognose basierend auf der Inzidenz werden die Annahmen zur Herleitung für die Zielpopulation für das Jahr 2025 herangezogen, sodass die Berechnung mit Unsicherheiten behaftet ist. Weiterentwicklungen im Bereich der Diagnostik und bei den kurativen und palliativen Therapiemöglichkeiten können zu einer früheren Erstdiagnose und einem verlängerten Gesamtüberleben beitragen. Zukünftige Veränderungen im Bevölkerungsstand sowie die Zahl der Mitglieder der gesetzlichen Krankenversicherung können den Anteil der GKV-Versicherten bezogen auf die Gesamtbevölkerung beeinflussen. Dementsprechend könnten sich Abweichungen des GKV-Anteils der Zielpopulation von den in Tabelle 3-10 prognostizierten Fallzahlen ergeben.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Tislelizumab in Kombination mit Etoposid und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des ES-SCLC bei erwachsenen Patienten		Zusatznutzen nicht belegt	6.089 – 8.124
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (41)			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Im Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4 werden die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung sowie die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation detailliert beschrieben. Tabelle 3-8 fasst alle Berechnungsschritte zur Herleitung der Zielpopulation zusammen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Erstellung der Abschnitte 3.2.1 und 3.2.5 erfolgte eine orientierende Freihandsuche (nichtsystematisch) in der Datenbank MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), bei der relevante Fachliteratur identifiziert wurde (Stand: 05.08.2025). Zudem wurden Informationen aus aktuellen nationalen Leitlinien sowie gleichwertige Empfehlungen relevanter Fachgesellschaften berücksichtigt.

Die Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz des SCLC in Deutschland (Abschnitt 3.2.3) erfolgte auf Basis der publizierten Daten des DKR, ehemals GEKID, des ADT und des ZfKD am RKI.

Ausgehend von den vom RKI publizierten Patientenzahlen wurde für das Jahr 2025 die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) geschätzt. Es erfolgte zudem eine orientierende Freihandsuche (nicht-systematisch) in der Datenbank MEDLINE, bei der relevante Fachliteratur identifiziert wurde (Stand: 05.08.2025). Anschließend wurde eine schrittweise Eingrenzung der Patienten in Hinblick auf die die Zielpopulation definierenden Charakteristika vorgenommen. Die Berechnungen inkl. aller zugrundeliegenden Quellen sind in einer Excel-Datei dokumentiert (41).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). onkopedia leitlinien Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC). In Bleckmann et al. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). 2025.
2. Robert Koch Institut (RKI). Zentrum für Krebsregisterdaten - Lungenkrebs (Bronchialkarzinom). 2024. [Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs_node.html, Accessed: 05.08.25].
3. Robert Koch Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14.Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg), Zentrum für Krebsregisterdaten (Hrsg) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin. 2023.
4. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) TB, Kees Kleihues van Tol, . 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020 - Versorgungssituation beim Lungenkarzinom. 2020.
5. BeOne Medicines Ireland Limited. Fachinformation: Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: August 2025]. 2025.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). onkopedia leitlinien Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). In Griesinger et al. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). 2025.
7. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 4.0 - April 2025, AWMF-Registernummer: 020-007OL. 2025.
8. Spiro SG, Gould MK, Colice GL, American College of Chest P. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132(3 Suppl):149S-60S.
9. Bausewein C, Simon ST. Shortness of breath and cough in patients in palliative care. Dtsch Arztebl Int. 2013;110(33-34):563-71; quiz 72.
10. McCannon J, Temel J. Comprehensive management of respiratory symptoms in patients with advanced lung cancer. J Support Oncol. 2012;10(1):1-9.
11. D'Antonio C, Passaro A, Gori B, Del Signore E, Migliorino MR, Ricciardi S, et al. Bone and brain metastasis in lung cancer: recent advances in therapeutic strategies. Ther Adv Med Oncol. 2014;6(3):101-14.
12. Popper HH. Progression and metastasis of lung cancer. Cancer Metastasis Rev. 2016;35(1):75-91.
13. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. J Clin Oncol. 2012;30(4):419-25.

14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG Berichte - Nr. 1786. Lungenkrebscreening mittels Niedrigdosis-Computertomografie (Stand: 19.06.2024). 2024.
15. Nicholson AG, Chansky K, Crowley J, Beyruti R, Kubota K, Turrisi A, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the Clinical and Pathologic Staging of Small Cell Lung Cancer in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(3):300-11.
16. Kalemkerian GP. Staging and imaging of small cell lung cancer. *Cancer Imaging.* 2012;11(1):253-8.
17. Yang S, Zhang Z, Wang Q. Emerging therapies for small cell lung cancer. *J Hematol Oncol.* 2019;12(1):47.
18. Melosky BL, Leighl NB, Dawe D, Blais N, Wheatley-Price PF, Chu QS, et al. Canadian Consensus Recommendations on the Management of Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *Curr Oncol.* 2023;30(7):6289-315.
19. Carter BW, Erasmus JJ. IDKD Springer Series-Current Concepts in the Diagnosis and Staging of Lung Cancer. In: Hodler J, Kubik-Huch RA, von Schulthess GK, editors. *Diseases of the Chest, Breast, Heart and Vessels 2019-2022: Diagnostic and Interventional Imaging.* Cham (CH): Springer-Copyright 2019, The Author(s). 2019:79-93.
20. Detterbeck FC, Woodard GA, Bader AS, Dacic S, Grant MJ, Park HS, et al. The Proposed Ninth Edition TNM Classification of Lung Cancer. *Chest.* 2024;166(4):882-95.
21. Gay CM, Stewart CA, Park EM, Diao L, Groves SM, Heeke S, et al. Patterns of transcription factor programs and immune pathway activation define four major subtypes of SCLC with distinct therapeutic vulnerabilities. *Cancer Cell.* 2021;39(3):346-60 e7.
22. Raso MG, Bota-Rabassadas N, Wistuba, II. Pathology and Classification of SCLC. *Cancers (Basel).* 2021;13(4).
23. Saida Y, Watanabe S, Kikuchi T. Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Current Landscape and Future Prospects. *Onco Targets Ther.* 2023;16:657-71.
24. Solta A, Ernhofer B, Boettiger K, Megyesfalvi Z, Heeke S, Hoda MA, et al. Small cells - big issues: biological implications and preclinical advancements in small cell lung cancer. *Mol Cancer.* 2024;23(1):41.
25. Dingemans AC, Fruh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(☆). *Ann Oncol.* 2021;32(7):839-53.
26. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Small Cell Lung Cancer, Version 1.2026. 2025.
27. Wang S, Li Y, Liu Z, Tian W, Zeng Y, Liu J, et al. Efficacy and safety of first-line immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy for extensive-stage small cell lung cancer: A network meta-analysis. *Lung Cancer.* 2023;178:47-56.
28. Wang T, Li Y, Zheng X. Cost-effectiveness of the combination of immunotherapy and chemotherapy for extensive-stage small-cell lung cancer: a systematic review. *BMC Health Serv Res.* 2023;23(1):691.
29. Meijer JJ, Leonetti A, Airo G, Tiseo M, Rolfo C, Giovannetti E, et al. Small cell lung cancer: Novel treatments beyond immunotherapy. *Semin Cancer Biol.* 2022;86(Pt 2):376-85.

30. Shiravand Y, Khodadadi F, Kashani SMA, Hosseini-Fard SR, Hosseini S, Sadeghirad H, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy. *Curr Oncol.* 2022;29(5):3044-60.
31. AstraZeneca AB. Fachinformation: IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juli 2025]. 2025.
32. Roche Registration GmbH. Fachinformation: Tecentriq® 840 mg/1 200 mg [Stand: Juni 2025]. 2025.
33. European Commission (EC). Commission implementing decision of 03.02.2025 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "HETRONIFLY - serplulimab", an orphan medicinal product for human use. 2025.
34. Cheng Y, Han L, Wu L, Chen J, Sun H, Wen G, et al. Effect of First-Line Serplulimab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival in Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: The ASTRUM-005 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;328(12):1223-32.
35. Liu SV, Reck M, Mansfield AS, Mok T, Scherpereel A, Reinmuth N, et al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). *J Clin Oncol.* 2021;39(6):619-30.
36. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;394(10212):1929-39.
37. Arlauckas SP, Garriss CS, Kohler RH, Kitaoka M, Cuccarese MF, Yang KS, et al. In vivo imaging reveals a tumor-associated macrophage-mediated resistance pathway in anti-PD-1 therapy. *Sci Transl Med.* 2017;9(389).
38. Qin S, Finn RS, Kudo M, Meyer T, Vogel A, Ducreux M, et al. RATIONALE 301 study: tislelizumab versus sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *Future Oncol.* 2019;15(16):1811-22.
39. Zhang T, Song X, Xu L, Ma J, Zhang Y, Gong W, et al. The binding of an anti-PD-1 antibody to FcγRIIIa has a profound impact on its biological functions. *Cancer Immunol Immunother.* 2018;67(7):1079-90.
40. Hong Y, Feng Y, Sun H, Zhang B, Wu H, Zhu Q, et al. Tislelizumab uniquely binds to the CC' loop of PD-1 with slow-dissociated rate and complete PD-L1 blockage. *FEBS Open Bio.* 2021;11(3):782-92.
41. BeOne Medicines Germany GmbH. Herleitung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Tislelizumab - ES-SCLC 1L. 2025.
42. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage ICD-10 C33-C34.: 2025. [Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html, Accessed: 05.08.25].
43. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) TB, Hagen Barlag., Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland. 2016.
44. Eberle A, Jansen L, Castro F, Krilaviciute A, Luttmann S, Emrich K, et al. Lung cancer survival in Germany: A population-based analysis of 132,612 lung cancer patients. *Lung Cancer.* 2015;90(3):528-33.
45. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C34: Kleinzell. BC: Survival. 2022.

46. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). Kennzahlenauswertung 2024 - Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren, Lunge - Auditjahr 2023 / Kennzahlenjahr 2022. 2024.
47. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar - Juli 2025. Stand: 1. August 2025. 2025.
48. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2025 [Stand: 30. März 2025]. 2025. [Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit#1346466>, Accessed: 06.08.2025].
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes, kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid). 2020.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin). 2021.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes, kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid) vom 2. April 2020. 2020.
52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin) vom 1. April 2021. 2021.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-18 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tislelizumab in Kombination mit Etoposid und Platin-Chemotherapie					
Induktionstherapie					
Tislelizumab (Tevimbra®)	Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung	1 x pro 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4,0	1,0	4,0
Carboplatin		1 x pro 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4,0	1,0	4,0
Cisplatin		1 x pro 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4,0	1,0	4,0
Etoposid		3 x pro 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4,0	3,0	12,0
Erhaltungstherapie					
Tislelizumab (Tevimbra®)	Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	13,4	1,0	13,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid					
Induktionstherapie					
Atezolizumab	Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung ^a	1 x pro 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4,0	1,0	4,0
Carboplatin		1 x pro 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4,0	1,0	4,0
Etoposid		3 x pro 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4,0	3,0	12,0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Erhaltungstherapie					
Atezolizumab	Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung ^a	1 x pro 28-Tage-Zyklus oder 1 x pro 21-Tage-Zyklus oder 1 x pro 14-Tage-Zyklus	9,0 oder 13,4 oder 22,1	1,0 oder 1,0 oder 1,0	9,0 oder 13,4 oder 22,1
Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin					
Induktionstherapie					
Durvalumab	Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung ^a	1 x pro 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4,0	1,0	4,0
Carboplatin		1 x pro 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4,0	1,0	4,0
Cisplatin		1 x pro 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4,0	1,0	4,0
Etoposid		3 x pro 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4,0	3,0	12,0
Erhaltungstherapie					
Durvalumab	Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung ^a	1 x pro 28-Tage-Zyklus	10,0	1,0	10,0
Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.					
a: Nur für Patienten mit ECOG-PS 0 – 1					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quellen: (1-11)					

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

Die Tabelle 3-12 zeigt den Behandlungsmodus für Tislelizumab (Tevimbra®) in Kombination mit Etoposid und Platin-Chemotherapie und die vom G-BA definierte zVT für erwachsene Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung. Die Berechnungen zum Verbrauch sind im Detail der zugrundeliegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten zu entnehmen und erfolgen mit gerundeten Zahlen, die hier auf die erste Nachkommastelle gerundet dargestellt werden (1).

Die Angaben zu den Behandlungsmodi wurden den Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe entnommen (4-15). Der Behandlungsmodus für Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid sowie für Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin wurde den tragenden Gründen des G-BA und den zugehörigen Dossiers zur Nutzenbewertung entnommen (2, 3, 10, 11).

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer).

Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne) ^a	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^b
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tislelizumab in Kombination mit Etoposid und Platin-Chemotherapie				
Induktionstherapie				
Tislelizumab (Tevimbra®)	Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung	4,0	200 mg 2 Dfl. à 100 mg	800 mg 8 Dfl. à 100 mg
+ Carboplatin		4,0	AUC 5 = 700,0 mg 2 Dfl. à 50 mg + 1 Dfl. à 600 mg	2.800 mg <u>4,0 x 21-Tage-Zyklus:</u> 8 Dfl. à 50 mg + 4 Dfl. à 600 mg
oder + Cisplatin		4,0	75 mg/m² KOF = 143,25 mg 1 Dfl. à 50 mg + 1 Dfl. à 100 mg	600 mg <u>4,0 x 21-Tage-Zyklus:</u> 4 Dfl. à 50 mg + 4 Dfl. à 100 mg
+ Etoposid		12,0	100 mg/m² KOF = 191,0 mg 1 Dfl. à 200 mg	2.400 mg 12 Dfl. à 200 mg
Erhaltungstherapie				
Tislelizumab (Tevimbra®)	Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung	13,4	200 mg 2 Dfl. à 100 mg	2.680 mg 26,8 Dfl. à 100 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne) ^a	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid				
Induktionstherapie				
Atezolizumab	Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung ^c	4,0	1.200 mg 1 Dfl. à 1.200 mg	4.800 mg 4 Dfl. à 1.200 mg
Carboplatin		4,0	AUC 5 = 700,0 mg 2 Dfl. à 50 mg + 1 Dfl. à 600 mg	2.800 mg <u>4,0 x 21-Tage-Zyklus:</u> 8 Dfl. à 50 mg + 4 Dfl. à 600 mg
Etoposid		12,0	100 mg/m ² KOF = 191,0 mg 1 Dfl. à 200 mg	2.400 mg 12 Dfl. à 200 mg
Erhaltungstherapie				
Atezolizumab	Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung ^c	9,0	1.680 mg 2 Dfl. à 840 mg	15.120 mg 18 Dfl. à 840 mg
		oder 13,4	oder 1.200 mg 1 Dfl. à 1.200 mg	oder 16.080 mg 13,4 Dfl à 1.200 mg
		oder 22,1	oder 840 mg 1 Dfl. à 840 mg	oder 18.564,00 22,1 Dfl. à 840 mg
Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin				
Induktionstherapie				
Durvalumab	Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung ^c	4,0	1.500 mg 3 Dfl. à 500 mg	6.000 mg 12 Dfl. à 500 mg
Carboplatin		4,0	AUC 5 = 700,0 mg 2 Dfl. à 50 mg + 1 Dfl. à 600 mg	2.800 mg <u>4,0 x 21-Tage-Zyklus:</u> 8 Dfl. à 50 mg + 4 Dfl. à 600 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne) ^a	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^b
oder + Cisplatin		4,0	75 – 80 mg/m ² KOF = 143,3 – 152,8 mg <u>Untergrenze</u> 1 Dfl. à 50 mg + 1 Dfl. à 100 mg + <u>Obergrenze</u> 1 Dfl. à 10 mg + 1 Dfl. à 50 mg + 1 Dfl. à 100 mg	600 – 640 mg <u>4,0 x 21-Tage-Zyklus:</u> <u>Untergrenze</u> 4 Dfl. à 50 mg + 4 Dfl. à 100 mg + <u>Obergrenze</u> 4 Dfl. à 10 mg + 4 Dfl. à 50 mg + 4 Dfl. à 100 mg
Etoposid		12,0	100 mg/m ² KOF = 191,0 mg 1 Dfl. à 200 mg	2.400 mg 12 Dfl. à 200 mg
Erhaltungstherapie				
Durvalumab	Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung ^c	10,0	1.500 mg 3 Dfl. à 500 mg	15.000 mg 30 Dfl. à 500 mg
<p>a: Der Verbrauch in mg pro Gabe wird ohne Verwurf dargestellt. Die Angabe der benötigten Durchstechflaschen beinhaltet den Verwurf.</p> <p>b: Der Jahresverbrauch in mg beinhaltet den Verwurf und basiert auf den addierten Konzentrationen der Durchstechflaschen pro Gabe.</p> <p>c: Nur für Patienten mit ECOG-PS 0 – 1</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (1-11)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresverbrauch von Tislelizumab und den Kombinationspartnern Etoposid und Cisplatin bzw. Carboplatin entspricht der Fachinformation von Tislelizumab (12). Für die Dosierung von Carboplatin wurde in der Zulassungsstudie RATIONALE 312 mit einer Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve, AUC) von 5,0 mg/ml/min gerechnet was den Informationen der Fachinformation entspricht (5, 13, 16, 17). Cisplatin wurde in einer Dosierung von 75 mg/m² KOF verabreicht (4, 6, 14, 16, 18). Etoposid wurde in einer Dosierung von 100 mg/m² KOF verabreicht (7, 15, 16, 18).

Die Angaben zum Dosierschema von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid, Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin wurden den tragenden Gründen zu Beschlüssen des G-BA zur Bewertung des Zusatznutzens und den zugehörigen Dossiers entnommen und anhand dieser der Jahresverbrauch ermittelt (2, 3, 10, 11).

Die Berechnungen zum Verbrauch sind im Detail der zugrunde liegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten zu entnehmen. Dabei wurde mit auf die erste Nachkommastelle gerundeten Zahlen gearbeitet (1).

Der Verbrauch von Wirkstoffen, deren Dosierung sich auf die KOF bezieht wurde anhand der Du Bois-Formel für die erwachsene deutsche Bevölkerung wie folgt ermittelt (19):

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

Laut Mikrozensus 2021 beträgt das über alle Altersgruppen ab 18 Jahren gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht in Deutschland 77,70 kg und die durchschnittliche Größe 1,725 m. Daraus ergibt sich eine durchschnittliche KOF von 1,91 m² (20). Für die Berechnungen wurde mit der auf die zweite Nachkommastelle gerundeten KOF gearbeitet.

Mögliche Darreichungsformen wurden der Lauer-Taxe entnommen (21). Für den Verbrauch pro Gabe wurde die zweckmäßigste und wirtschaftlichste Darreichungskombination gewählt. Bei intravenösen (i. v.) Behandlungen wurden neben der exakten Dosierung auch ganze Durchstechflaschen (Dfl.) berechnet. Somit ist der Verwurf im Verbrauch pro Gabe und im Jahresverbrauch enthalten (1).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Tislelizumab (Tevimbra®)	Tevimbra® (BeOne Medicines Ireland Limited) PZN: 19158287; 100 mg/10 ml (100 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	2.288,43 € ^a 2.159,26 € (127,40 € ^b ; 1,77 € ^c)
Cisplatin	Cisplatin Accord (Accord Healthcare B. V.) PZN: 00368668; 10 mg/10 ml (10 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	17,53 € 15,46 € (0,30 € ^b ; 1,77 € ^c)
	Cisplatin Hikma (HIKMA Pharma GmbH) PZN: 06470764; 1 mg/ml (50 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	47,73 € 43,82 € (1,71 € ^b ; 1,77 € ^c)
	Cisplatin Accord (Accord Healthcare B. V.) PZN: 00370955; 1 mg/ml (100 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	76,59 € 71,72 € (3,10 € ^b ; 1,77 € ^c)
Carboplatin	Carboplatin Bendalis (Bendalis GmbH) PZN: 09492393; 10 mg/ml (50 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	34,66 € ^a 31,78 € (1,11 € ^b ; 1,77 € ^c)
	Carboplatin Bendalis (Bendalis GmbH) PZN: 09492424; 10 mg/ml (600 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	300,84 € ^a 285,33 € (13,74 € ^b ; 1,77 € ^c)
Etoposid	Etoposid HEXAL (Hexal AG) PZN: 1500880; 200 mg 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	81,90 € ^a 76,78 € (3,35 € ^b ; 1,77 € ^c)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)		Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Atezolizumab	Tecentriq® (Roche Registration GmbH) PZN: 14239957; 840 mg 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	2.907,75	2.743,21 € (162,77 € ^b ; 1,77 € ^c)
	Tecentriq® (Roche Registration GmbH) PZN: 11306050; 1.200 mg 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	4.129,23 € ^a	3.894,93 € (232,53 € ^b ; 1,77 € ^c)
Durvalumab	Imfinzi® (AstraZeneca AB) PZN: 13929401; 500 mg 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	2.105,19 € ^a	1.986,48 € (116,94 € ^b ; 1,77 € ^c)
a: Apothekenverkaufspreis gemäß Lauer-Taxe (Stand: 15.08.2025) b: Herstellerrabatte nach § 130a SGB V c: Apothekenabschlag von 1,77 € gemäß § 130 Abs. 1 SGB V Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (21-24)			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-14 werden die Kosten pro Packung für Tislelizumab und die zVT dargestellt. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Apothekenabgabepreis inklusive des aktuell gültigen Mehrwertsteuersatzes von 19 % gemäß Lauer-Taxe (Stand: 15.08.2025) gewählt (21). Arzneimittel, die außer Vertrieb sind, sowie Musterpackungen und Importpräparate wurden nicht berücksichtigt.

Zur Ermittlung der Kosten wurden folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte auf den jeweiligen Apothekenabgabepreis berücksichtigt:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V (22) bzw. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013 (24).
- Herstellerrabatte nach § 130a SGB V (23).

Zu bewertendes Arzneimittel Tislelizumab in Kombination mit Etoposid und Platin-Chemotherapie

Der Apothekenabgabepreis von Tislelizumab für eine Durchstechflasche Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit einer Dosis von 100 mg beträgt 2.288,43 €. Nach Abzug der gesetzlichen Rabatte gemäß § 130 Abs. 1 SGB V und einem 7 % Herstellerrabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 und 1a SGB V ergibt sich ein Packungspreis für Tislelizumab von 2.159,26 € für die GKV.

Bei Carboplatin, Cisplatin und Etoposid handelt es sich um nicht patentgeschützte Wirkstoffe. Demnach ist für diese Wirkstoffe ein gesetzlicher Herstellerrabatt von 6 % für patentfreie und wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V sowie der Apothekenabschlag für verschreibungspflichtige Arzneimittel in Höhe von 1,77 € gemäß § 130 Abs. 1 SGB V anzuwenden. Bei Cisplatin, fällt abhängig vom Hersteller ein zusätzlicher Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 3b SGB V in Höhe von 10 % an.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Die Apothekenabgabepreise sowie die berücksichtigten gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte sind der Tabelle 3-14 zu entnehmen.

Atezolizumab und Durvalumab sind patentgeschützt. Entsprechend ist ein Herstellerrabatt von 7 % für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V sowie der Apothekenabschlag für verschreibungspflichtige Arzneimittel in Höhe von 1,77 € gemäß § 130 Abs. 1 SGB V zu berücksichtigen.

Bei Carboplatin, Cisplatin und Etoposid handelt es sich um nicht patentgeschützte Wirkstoffe. Demnach ist für diese Wirkstoffe ein gesetzlicher Herstellerrabatt von 6 % für patentfreie und wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1 SGB V sowie der Apothekenabschlag für verschreibungspflichtige Arzneimittel in Höhe von 1,77 € gemäß § 130 Abs. 1 SGB V anzuwenden. Bei Cisplatin, fällt abhängig vom Hersteller ein zusätzlicher Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 3b SGB V in Höhe von 10 % an.

Die Berechnungen der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte sind im Detail der zugrunde liegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten zu entnehmen (1).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformationen (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tislelizumab in Kombination mit Etoposid und Platin-Chemotherapie				
Induktionstherapie				
Tislelizumab (Tevimbra®)	Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0
Carboplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0
Cisplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0
		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 – 4,4 l/Tag	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g/Tag	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0
Etoposid		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	3 x pro 21-Tage-Zyklus	12,0
Erhaltungstherapie				
Tislelizumab (Tevimbra®)	Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro 21-Tage-Zyklus	13,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid				
Induktionstherapie				
Atezolizumab	Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0
Carboplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0
Etoposid		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	3 x pro 21-Tage-Zyklus	12,0
Erhaltungstherapie				
Atezolizumab	Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro 28-Tage-Zyklus oder 1 x pro 21-Tage-Zyklus oder 1 x pro 14-Tage-Zyklus	9,0 oder 13,4 oder 22,1
Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin				
Induktionstherapie				
Durvalumab	Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0
Carboplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Cisplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0
		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 – 4,4 l/Tag	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g/Tag	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0
Etoposid		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	3 x pro 21-Tage-Zyklus	12,0
Erhaltungstherapie				
Durvalumab	Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro 28-Tage-Zyklus	10,0
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (4-9, 12)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

In Tabelle 3-15 werden die zusätzlich notwendigen sowie sonstigen GKV-Leistungen dargestellt. Diese ergeben sich aus den Angaben in den jeweiligen Fachinformationen (4-9, 12). Berücksichtigt werden direkt mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehende Kosten, sofern regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder sonstiger Leistungen bestehen. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen), die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei der Anwendung von Tislelizumab

Für die Behandlung mit Tislelizumab fallen keine zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen an (12).

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei der Anwendung von Cisplatin

Gemäß Fachinformationen ist bei allen Cisplatin-Kombinationstherapien eine angemessene Hydrierung und eine forcierte Diurese ab einer Dosierung von über 60 mg/m² KOF erforderlich (4, 6, 8, 9, 12). Vor und nach der Anwendung von Cisplatin ist daher eine Hydrierung mit 3 bis 4,4 l einer physiologischen 0,9 %-Natriumchlorid-Lösung und eine forcierte Diurese mittels i. v. Gabe von 37,5 g Mannitol als 10 %-Lösung (375 ml einer 10 %-Mannitol-Lösung) obligat. Es ist eine Behandlung mit einer Mannitol- bzw. Natriumchlorid-Lösung pro Zyklus erforderlich. Damit ergeben sich für die Anwendung von Cisplatin pro Patient pro Jahr 4,0 Gaben einer Mannitol- sowie einer Natriumchlorid-Infusionslösung als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (1).

Sonstige GKV-Leistungen

Neben den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden sonstige GKV-Leistungen bei der Berechnung der Therapiekosten berücksichtigt. Für die Herstellung von zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen und für die Herstellung von parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern fallen Zuschläge von maximal 100 € pro applikationsfertige Einheit an. Die Höhe der Zuschläge zur Herstellung von parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern und von zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen entsprechen dem aktuellen Vorgehen des G-BA (25, 26).

Eine detaillierte Darstellung der sonstigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformationen sowie die Berechnung der damit einhergehenden Zusatzkosten pro Patient pro Jahr ist für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT der zugrundeliegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten zu entnehmen (1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro ^a
Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung: 3 – 4,4 l (z. B. ISOTONISCHE Natriumchlorid-Lsg. 0,9 % Mediph.Kunst.)	Für 4 x 21-Tage-Zyklen ^b : 8,09 € – 13,43 €
Mannitol 10 % Infusionslösung: 37,5 g (z. B. OSMOSTERIL 10 % Plastikfl.)	Für 4 x 21-Tage-Zyklen ^b : 18,69 € ^c
Sonstige GKV-Leistungen	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
<p>a: Berechnung erfolgte in Excel mit auf die zweite Nachkommastelle gerundeten Zahlen.</p> <p>b: Bei einer begrenzten Anzahl an Zyklen können die Kosten pro Leistung aufgrund von Verwurf oder der Verwendung von anderen, für diesen Behandlungsmodus wirtschaftlicheren Packungen abweichen.</p> <p>c: Für den angegebenen Behandlungsmodus wird jeweils eine Packung mit einem Preis von 74,76 € benötigt und auf die jeweilige Anzahl an Anwendungen aufgeteilt, um die Kosten pro Leistung zu berechnen. Die detaillierte Herleitung ist der Kosten Excel (1) zu entnehmen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (1, 21, 26)</p>	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-16 angegebenen Kosten für Begleitmedikationen wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15.08.2025) entnommen (21). Es wurde jeweils die zweckmäßigste und wirtschaftlichste Darreichungsform pro Gabe gewählt. Alle Berechnungen zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte entsprechen der Vorgehensweise zur Berechnung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT in Abschnitt 3.3.3 und sind im Detail der Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten zu entnehmen (1). Die Angaben zu sonstigen GKV-Leistungen entstammen der Hilfstaxe (26).

Die Kostenangaben zur Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung oder einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern entsprechen dem aktuellen Vorgehen des G-BA (25, 26). Bei einer begrenzten Anzahl an Zyklen können die Kosten pro Leistung aufgrund von Verwurf oder der Verwendung von anderen, für diesen Behandlungsmodus wirtschaftlicheren Packungen abweichen. Die genauen verwendeten Packungen können ebenfalls der Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten entnommen werden (1).

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten-gruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Tislelizumab in Kombination mit Etoposid und Platin-Chemotherapie			
Induktionstherapie			
Tislelizumab (Tevimbra®)	Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	400 €
Carboplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	400 €
Cisplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	400 €
		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 – 4,4 l/Tag	32,37 – 53,71 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g/Tag	74,76 €
Etoposid		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.200 €
Erhaltungstherapie			
Tislelizumab (Tevimbra®)	Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.340 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten- gruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid			
Induktionstherapie			
Atezolizumab	Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	400 €
Carboplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	400 €
Etoposid		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.200 €
Erhaltungstherapie			
Atezolizumab	Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.340 €
Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin			
Induktionstherapie			
Durvalumab	Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	400 €
Carboplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	400 €
Cisplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	400 €
		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 – 4,4 l/Tag	32,37 – 53,71 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g/Tag	74,76 €
Etoposid		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1.200 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patienten- gruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Erhaltungstherapie			
Durvalumab	Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.000 €
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (1)			

3.3.5 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungssituation

Für Patienten im Anwendungsgebiet von Tislelizumab (Tevimbra®) in Kombination mit Etoposid und Platin-Chemotherapie kommt eine kurative Therapie nicht mehr infrage. Die Behandlung erfolgt palliativ mit dem Ziel, die Symptome zu lindern, die Lebensqualität zu erhalten, ein Tumorsprechen zu erzielen und damit das Gesamtüberleben zu verlängern (27). Die Therapiewahl bei Patienten mit ES-SCLC erfolgt dabei in Abhängigkeit von möglichen Vorthapien, dem Allgemeinzustand, Komorbiditäten und der Patientenpräferenz (27, 28).

Wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, zeigten die in der Vergangenheit eingesetzten Chemotherapien nur geringe Erfolge für Patienten mit ES-SCLC. Die Kombination von Immun- und Chemotherapie ist ein bedeutender Fortschritt in der Behandlung des ES-SCLC. Die Immuncheckpoint-Inhibitoren Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid und Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin sind im Versorgungsalltag etabliert und haben bereits Einzug in die deutsche S3-Leitlinie der AWMF sowie die Onkopedia-Leitlinie für das SCLC gefunden (27, 28). In die im September 2025 aktualisierte Onkopedia-Leitlinie für SCLC wurden folglich auch bereits Tislelizumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin sowie Serplulimab in Kombination mit Etoposid und Carboplatin für dieses Anwendungsgebiet aufgenommen (28).

Das Lungenkarzinom im Allgemeinen ist weiterhin die häufigste bzw. zweithäufigste krebssbedingte Todesursache bei Männern und Frauen in Deutschland und mehr als die Hälfte der Patienten verstirbt im ersten Jahr nach Diagnosestellung (28, 29). Das SCLC geht mit einer hohen Zellteilungsrate und raschen Wachstumsprogredienz mit Tendenz zur frühen Metastasierung in multiple Organe und Lymphknoten einher. Aufgrund unspezifischer Symptome in frühen Stadien wird das SCLC somit überwiegend erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Im Vergleich zu anderen bösartigen Erkrankungen hat das Lungenkarzinom und insbesondere das ES-SCLC daher eine deutlich schlechtere Prognose und ist mit einer höheren Symptomlast verbunden (28-30).

Die Behandlungsoptionen für Patienten mit ES-SCLC haben sich in den letzten Jahren durch die Einführung der PD-L1 spezifischen Immuncheckpoint-Inhibitoren Atezolizumab und Durvalumab erweitert, dennoch sind die Behandlungsmöglichkeiten des ES-SCLC auch gegenwärtig noch sehr limitiert (27, 28). Die Therapie dieser Patienten erfolgt nach wie vor patientenindividuell und nach ärztlichem Ermessen. Hierbei finden verschiedene Aspekte, wie u. a. der Allgemeinzustand, vorhandene Komorbiditäten und die Patientenpräferenz Berücksichtigung, mit dem Ziel, Patienten ein individuell passendes Therapiekonzept zu ermöglichen. Es besteht daher ein anhaltend hoher Bedarf, das Therapiespektrum für Patienten mit ES-SCLC zu verbessern, um individuell auf die therapeutischen Bedürfnisse der Patienten eingehen zu können (27, 28). Die Einführung des PD-1-Inhibitors Tislelizumab zusätzlich zu den verfügbaren PD-L1-Inhibitoren in der Klinik erweitert somit das Therapiespektrum im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Das Anwendungsgebiet von Tislelizumab (Tevimbra®) in Kombination mit Etoposid und Platin-Chemotherapie umfasst erwachsene Patienten mit ES-SCLC. Tislelizumab steht für Patienten mit ES-SCLC somit als zusätzliche Therapiealternative zur Verfügung und erlaubt es somit, bestmöglich auf die Bedürfnisse der Patienten durch ein individuell passendes Therapieangebot einzugehen.

Kontraindikation

Gemäß der Fachinformation von Tislelizumab sind als Kontraindikationen eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder eine der genannten sonstigen Bestandteile (Natriumcitrat, Citronensäure-Monohydrat, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Trehalose-Dihydrat, Polysorbat 20) zu berücksichtigen (12). Es liegen keine Daten zu dem Anteil an Patienten vor, die die oben genannten Kontraindikationen aufweisen, so dass hierzu eine Auswirkung auf die Versorgungsanteile nicht ermittelt werden kann.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die Behandlung mit Tislelizumab findet sowohl im stationären als auch im ambulanten Bereich statt.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.6 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Auf Basis der im vorherigen Abschnitt beschriebenen Kriterien kann nicht abgeschätzt werden, wie sich der Versorgungsanteil von Tislelizumab verhalten wird. Eine belastbare Quantifizierung ist daher nicht möglich.

3.3.6 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Tislelizumab in Kombination mit Etoposid und Platin-Chemotherapie</i>					
Induktionstherapie					
Tislelizumab (Tevimbra®)	Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung	17.274,08 €	0,00 €	400,00 €	17.674,08 €
+ Carboplatin		1.395,56 €	0,00 €	400,00 €	1.795,56 €
+ Etoposid		921,36 €	0,00 €	1.200,00 €	2.121,36 €
		Summe: 19.591,00 €	0,00 €	Summe: 2.000,00 €	Summe: 21.591,00 €
Tislelizumab (Tevimbra®)		17.274,08 €	0,00 €	400,00 €	17.674,08 €
+ Cisplatin		462,16 €	107,13 € – 128,47 €	400,00 €	969,29 € – 990,63 €
+ Etoposid		921,36 €	0,00 €	1.200,00 €	2.121,36 €
		Summe: 18.657,60 €	Summe: 107,13 € – 128,47 €	Summe: 2.000,00 €	Summe: 20.764,73 € – 20.786,07 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Erhaltungstherapie					
Tislelizumab (Tevimbra®)	Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung	57.868,17 €	0,00 €	1.340,00 €	59.208,17 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid					
Induktionstherapie					
Atezolizumab + Carboplatin + Etoposid	Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung	15.579,72 €	0,00 €	400,00 €	15.979,72 €
		1.395,56 €	0,00 €	400,00 €	1.795,56 €
		921,36 €	0,00 €	1.200,00 €	2.121,36 €
		Summe: 17.896,64 €	0,00 €	Summe: 2.000,00 €	Summe: 19.896,64 €
Erhaltungstherapie					
Atezolizumab	Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung	49.377,78 € – 60.624,94 €	0,00 €	900,00 € – 2.210,00 €	50.277,78 € – 62.834,94 €
Durvalumab in Kombination mit Etoposid und Platin-Chemotherapie					
Induktionstherapie					
Durvalumab + Carboplatin + Etoposid	Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung	23.837,76€	0,00 €	400,00 €	24.237,76 €
		1.395,56 €	0,00 €	400,00 €	1.795,56 €
		921,36 €	0,00 €	1.200,00 €	2.121,36 €
		Summe: 26.154,68 €	0,00 €	Summe: 2.000,00 €	Summe: 28.154,68 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Durvalumab + Cisplatin + Etoposid		23.837,76€	0,00 €	400,00 €	24.237,76 €
		462,16 € – 524,00 €	107,13 € – 128,47 €	400,00 €	969,29 € – 1.052,47 €
		921,36 €	0,00 €	1.200,00 €	2.121,36 €
		Summe: 25.221,28 € – 25.283,12 €	Summe: 107,13 € – 128,47 €	Summe: 2.000,00 €	Summe: 27.328,41 € – 27.411,59 €
Erhaltungstherapie					
Durvalumab	Erwachsene mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium in der Erstlinienbehandlung	59.594,40 €	0,00 €	1.000,00 €	60.594,40 €
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1)					

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen. Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch der dargestellten Arzneimittel wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (4-9, 12). Die Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch von Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Etoposid, Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin wurden den tragenden Gründen zu Beschlüssen des G-BA zur Bewertung des Zusatznutzens und den zugehörigen Dossiers entnommen (2, 3, 10, 11). Die Berechnung der Kosten erfolgte anhand von Daten aus der Lauer-Taxe (Stand: 15.08.2025), der Arzneimittelpreisverordnung sowie den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten gemäß § 130 SGB V und § 130a SGB V (21-24).

Das Vorgehen bei der Kostenberechnung für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung und die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern entspricht dem aktuellen Vorgehen des G-BA (25, 26).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. BeOne Medicines Germany GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV im Anwendungsgebiet von Tislelizumab - ES-SCLC 1L. 2025.
2. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Modul 3A) - Atezolizumab (Tecentriq®) - Atezolizumab in Kombination mit Etoposid und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit einem kleinzelligen Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, ES-SCLC). 2019.
3. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Modul 3A) - Durvalumab (Imfinzi®) - Durvalumab in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin zur Erstlinienbehandlung des ES-SCLC. 2020.
4. Hikma Farmacêutica (Portugal). Fachinformation: Cisplatin Hikma 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: 06/2023]. 2023.
5. Bendalis GmbH. Fachinformation: Carboplatin Bendalis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Januar 2023]. 2023.
6. Accord Healthcare B.V. Fachinformation: Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: 04/2023]. 2023.
7. Hexal AG. Fachinformation: Etoposid HEXAL® Etoposid 50 mg/100 mg/200 mg/400 mg/1000 mg HEXAL®, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 20 mg/ml [Stand: März 2018]. 2018.
8. AstraZeneca AB. Fachinformation: IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juli 2025]. 2025.
9. Roche Registration GmbH. Fachinformation: Tecentriq® 840 mg/1 200 mg [Stand: Juni 2025]. 2025.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin) vom 1. April 2021. 2021.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes, kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid) vom 2. April 2020. 2020.
12. BeOne Medicines Ireland Limited. Fachinformation: Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: August 2025]. 2025.
13. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation: Carbomedac® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: 06/2023]. 2023.
14. Teva GmbH. Fachinformation: Cisplatin Teva® 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Dezember 2018]. 2018.

15. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation: Etomedac® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: 01.2024]. 2024.
16. BeiGene Ltd. CLINICAL STUDY REPORT: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Platinum Plus Etoposide With or Without Tislelizumab (BGB-A317) in Patients With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (Datum des Berichts: 22.09.2023). 2023.
17. Cheng Y, Fan Y, Zhao Y, Huang D, Li X, Zhang P, et al. Tislelizumab Plus Platinum and Etoposide Versus Placebo Plus Platinum and Etoposide as First-Line Treatment for Extensive-Stage SCLC (RATIONALE-312): A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Phase 3 Clinical Trial. *J Thorac Oncol.* 2024;19(7):1073-85.
18. BeiGene (Shanghai) Co. Ltd. CLINICAL STUDY PROTOCOL - Amendment 1.0: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Platinum Plus Etoposide With or Without Tislelizumab (BGB-A317) in Patients With Untreated Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. 2020.
19. Du Bois D, Du Bois EF. Clinical Calorimetry Tenth Paper. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Archives of Internal Medicine (Chic).* 1916;XVII(6_2):863-71. 1916.
20. Statistisches Bundesamt (Destatis). Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: - Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021. 2023. [Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-insgesamt.html>, Accessed: 06.08.2025].
21. LAUER-FISCHER GmbH. WEBAPO Infosystem LAUER-Taxe Kompetenz online [Datenstand: 15.08.2025]. 2025. [Available from: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>, Accessed: 26.08.2025].
22. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Sozialgesetzbuch (SGB V) Fünftes Buch Gesetzliche Krankenversicherung (Stand: Zuletzt geändert durch Art. 1 G v. 25.2.2025 I Nr. 64) § 130 SGB V Rabatt. 2025. [Available from: <https://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/130.html>, Accessed: 06.08.2025].
23. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Sozialgesetzbuch (SGB V) Fünftes Buch Gesetzliche Krankenversicherung (Stand: Zuletzt geändert durch Art. 1 G v. 25.2.2025 I Nr. 64) § 130a SGB V Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer. 2025. [Available from: <https://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/130a.html>, Accessed: 06.08.2025].
24. GKV-Spitzenverband. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach §130 SGB V vom 20. Juni 2013 zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen, Berlin und dem Deutschen Apothekerverband e. V., Berlin. 2013.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Osimertinib (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie) vom 6. Februar 2025. 2025.
26. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen: Preisbildung für parenterale Lösungen Änderungsfassung mit Stand 15. Oktober 2024. 2024.

27. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 4.0 - April 2025, AWMF-Registernummer: 020-007OL. 2025.
28. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). onkopedia leitlinien Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC). In Bleckmann et al. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). 2025.
29. Robert Koch Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14.Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg), Zentrum für Krebsregisterdaten (Hrsg) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin. 2023.
30. Saida Y, Watanabe S, Kikuchi T. Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Current Landscape and Future Prospects. *Onco Targets Ther.* 2023;16:657-71.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Anwendungsgebiet

Tevimbra® in Kombination mit Etoposid und Platin-Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des ES-SCLC bei erwachsenen Patienten.

Dosierung und Art der Anwendung

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

PD-L1-Testung

Wenn entsprechend der Indikation die Patientenauswahl für die Behandlung mit Tevimbra® auf der PD-L1-Tumorexpression basiert, sollte diese mit einem IVD mit CE-Kennzeichnung und entsprechender Zweckbestimmung ermittelt werden. Wenn kein IVD mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, sollte ein anderer, validierter Test verwendet werden (siehe Abschnitt 4.1, 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Tevimbra®-Monotherapie

Die empfohlene Dosis von Tevimbra® beträgt 200 mg, verabreicht als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen. Bei resezierbarem NSCLC in der adjuvanten Behandlungsphase beträgt die empfohlene Dosis von Tevimbra® 400 mg, verabreicht als intravenöse Infusion einmal alle 6 Wochen.

Tevimbra®-Kombinationstherapie

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

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

Dauer der Behandlung

Die Patienten sollen mit Tevimbra® bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC sollten Patienten eine neoadjuvante Behandlung mit Tevimbra® (200 mg alle 3 Wochen) in Kombination mit Chemotherapie für 3 oder 4 Zyklen oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung, was eine definitive Operation ausschließt, oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität erhalten, gefolgt von einer adjuvanten Behandlung mit Tevimbra® (400 mg alle 6 Wochen) als Monotherapie für bis zu 8 Zyklen oder bis zum Krankheitsrezidiv, zur Metastasierung oder zu einer inakzeptablen Toxizität.

Aufschub oder Absetzen der Dosis (siehe auch Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

Eine Dosisreduzierung von Tevimbra® als Monotherapie oder in der Kombinationstherapie wird nicht empfohlen. Tevimbra® soll, wie in Tabelle 3-19 beschrieben, basierend auf Sicherheit und Verträglichkeit ausgesetzt oder abgesetzt werden.

Detaillierte Handlungsanweisungen für den Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation beschrieben.

Tabelle 3-19: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für Tevimbra®

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

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad¹	Behandlungsmodifikation für Tevimbra®
Myositis/Rhabdomyolyse	Grad 2 oder 3	Aussetzen ^{2,3}
	Wiederkehrender Grad 3; Grad 4	Dauerhaft absetzen ³
Hypothyreose	Grad 2, 3 oder 4	Eine Hypothyreose kann ohne Behandlungsunterbrechung mit einer Substitutionstherapie behandelt werden.
Hyperthyreose	Grad 3 oder 4	Aussetzen ² Bei Grad 3 oder 4, der sich auf einen Grad ≤ 2 verbessert hat und mit einer Thyreostatika-Therapie kontrolliert wird, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra® nach Ausschleichen des Kortikosteroids in Betracht gezogen werden. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden.
Nebenniereninsuffizienz	Grad 2	Erwägen Sie, die Behandlung so lange auszusetzen, bis sie durch eine HRT kontrolliert wird.
	Grad 3 oder 4	Aussetzen ³ Bei Grad 3 oder 4, der sich auf einen Grad ≤ 2 verbessert hat und mit HRT kontrolliert wird, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra® nach Ausschleichen des Kortikosteroids in Betracht gezogen werden. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden. ³
Hypophysitis	Grad 2	Erwägen Sie, die Behandlung so lange auszusetzen, bis sie durch eine HRT kontrolliert wird.
	Grad 3 oder 4	Aussetzen ^{2,3} Bei Grad 3 oder 4, der sich auf einen Grad ≤ 2 verbessert hat und mit einer HRT kontrolliert wird, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra® nach Ausschleichen des Kortikosteroids in Betracht gezogen werden. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden. ³

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad¹	Behandlungsmodifikation für Tevimbra®
Diabetes mellitus Typ 1	Diabetes mellitus Typ 1 mit Hyperglykämie Grad ≥ 3 (Glukose > 250 mg/dl oder $> 13,9$ mmol/l) oder mit Ketoazidose assoziiert	Aussetzen Bei Grad 3 oder 4, der sich unter einer Insulintherapie auf einen Grad ≤ 2 verbessert hat, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra® in Betracht gezogen werden, sobald der Stoffwechsel unter Kontrolle ist. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden.
Nephritis mit Nierenfunktionsstörung	Grad 2 (Kreatinin $> 1,5$ bis $3 \times$ Baseline oder $> 1,5$ bis $3 \times$ ULN)	Aussetzen ^{2,3}
	Grad 3 (Kreatinin $> 3 \times$ Baseline oder > 3 bis $6 \times$ ULN) oder Grad 4 (Kreatinin $> 6 \times$ ULN)	Dauerhaft absetzen ³
Myokarditis	Grad 2, 3 oder 4	Dauerhaft absetzen ³
Neurologische Toxizitäten	Grad 2	Aussetzen ^{2,3}
	Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen ³
Pankreatitis	Pankreatitis des Grades 3 oder erhöhte Serumamylase- oder Lipasewerte des Grades 3 oder 4 ($> 2 \times$ ULN)	Aussetzen ^{2,3}
	Grad 4	Dauerhaft absetzen ³
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 3	Aussetzen ^{2,3}
	Wiederkehrender Grad 3; Grad 4	Dauerhaft absetzen ³
Andere Nebenwirkungen		
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Grad 1	Erwägen Sie eine Prämedikation zur Prophylaxe von nachfolgenden Infusionsreaktionen. Verlangsamen Sie die Infusionsgeschwindigkeit um 50 %.
	Grad 2	Unterbrechen Sie die Infusion. Bei vollständigem Abklingen oder Rückgang auf Grad 1 die Infusion wieder fortsetzen und die Infusionsgeschwindigkeit um 50 % verringern.
	Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen

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

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tevimbra® bei Patienten unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Für Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vorliegenden Daten sind zu begrenzt, um Dosierungsempfehlungen für diese Population abzugeben (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vorliegenden Daten sind zu begrenzt, um Dosierungsempfehlungen für diese Population abzugeben (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Art der Anwendung

Tevimbra® ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss als Infusion verabreicht werden und darf nicht als intravenöse Druck- oder einmalige Bolusinjektion verabreicht werden. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Die erste Infusion muss über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wenn dies gut vertragen wird, können die nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht werden. Die Infusion sollte über einen intravenösen Zugang erfolgen, der einen sterilen, pyrogenfreien 0,2- oder 0,22-µm-Inline- oder Add-on-Filter mit geringer Proteinbindungskapazität enthält.

Die Infusion der ersten Dosis Tislelizumab 400 mg in der adjuvanten Phase muss über einen Zeitraum von 90 Minuten verabreicht werden, wenn es als Folgebehandlung nach der 200-mg-Dosis in der neoadjuvanten Phase zur Behandlung des resezierbaren NSCLC eingesetzt wird. Wenn dies gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wenn die zweite Infusion gut vertragen wird, können die nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht werden.

Andere Arzneimittel dürfen nicht gemischt oder gemeinsam über dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Beurteilung des PD-L1-Status

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

Patientenkarte

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

Der verschreibende Arzt muss die Risiken immunvermittelter Nebenwirkungen während der Behandlung mit Tevimbra® mit dem Patienten besprechen.

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Während der Behandlung mit Tislelizumab wurden immunvermittelte Nebenwirkungen, einschließlich tödlicher Fälle, berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die meisten dieser Ereignisse besserten sich nach Absetzen von Tislelizumab, Verabreichung von Kortikosteroiden und/oder unterstützender Behandlung. Immunvermittelte Nebenwirkungen wurden auch nach der letzten Dosis von Tislelizumab gemeldet. Es können gleichzeitig mehr als ein Körpersystem betreffende immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Abklärung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen, einschließlich Infektionen, sichergestellt werden. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung sollte Tislelizumab ausgesetzt und Kortikosteroide verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Auf der Grundlage begrenzter Daten aus klinischen Studien kann die Verabreichung anderer systemischer Immunsuppressiva bei Patienten in Betracht gezogen werden, deren immunvermittelte Nebenwirkungen durch die Anwendung von Kortikosteroiden nicht kontrolliert werden können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation). Nach einer Besserung auf einen Grad ≤ 1 sollte ein Ausschleichen der Kortikosteroide eingeleitet und über mindestens einen Monat fortgesetzt werden.

Immunvermittelte Pneumonitis

Bei Patienten, die Tislelizumab erhielten, wurde über immunvermittelte Pneumonitis, einschließlich tödlicher Fälle, berichtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis überwacht werden. Patienten mit Verdacht auf Pneumonitis sollten mittels Röntgenbildgebung untersucht und infektiöse oder krankheitsbedingte Ursachen ausgeschlossen werden.

Patienten mit immunvermittelter Pneumonitis sollten entsprechend der in Tabelle 3-19 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Immunvermittelte Hepatitis

Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, wurde über immunvermittelte Hepatitis, einschließlich tödlicher Fälle, berichtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hepatitis und Veränderungen der Leberfunktion überwacht werden. Leberfunktionstests sollten vor Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung durchgeführt werden.

Patienten mit immunvermittelter Hepatitis sollten entsprechend den in Tabelle 3-19 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Immunvermittelte Hautreaktionen

Bei Patienten, die Tislelizumab erhielten, wurde über immunvermittelten Ausschlag oder Dermatitis berichtet. Die Patienten sollten bei Verdacht auf Hautreaktionen überwacht werden und andere Ursachen sollen ausgeschlossen werden. Je nach Schweregrad der unerwünschten Hautreaktionen soll Tislelizumab, wie in Tabelle 3-19 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) empfohlen, ausgesetzt oder dauerhaft abgesetzt werden.

Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, sind Fälle von schweren kutanen Nebenwirkungen (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs), einschließlich Erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN), von denen einige tödlich verliefen, berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sollten auf Anzeichen oder Symptome von SCARs (z. B. Vorzeichen eines Fiebers, grippeähnliche Symptome, Schleimhautläsionen oder fortschreitender Hautausschlag) überwacht werden, und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Bei Verdacht auf SCAR soll Tislelizumab ausgesetzt und der Patient zur Beurteilung und Behandlung in spezialisierte Betreuung überwiesen werden. Wenn SCAR bestätigt werden, soll Tislelizumab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Immunvermittelte Kolitis

Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, wurde über eine immunvermittelte Kolitis berichtet, die häufig mit Durchfall einhergeht. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis überwacht werden. Infektiöse und krankheitsbedingte Ursachen sollen ausgeschlossen werden.

Patienten mit immunvermittelter Kolitis sollen gemäß den in Tabelle 3-19 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Immunvermittelte Endokrinopathien

Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, wurde über immunvermittelte Endokrinopathien, einschließlich Schilddrüsenerkrankungen, Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis und Diabetes mellitus Typ 1 berichtet. Je nach der spezifischen endokrinen Erkrankung kann eine unterstützende Behandlung erforderlich sein. Bei immunvermittelten Endokrinopathien kann eine langfristige Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy, HRT) erforderlich sein.

Patienten mit immunvermittelten Endokrinopathien sollen gemäß den in Tabelle 3-19 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Schilddrüsenerkrankungen

Schilddrüsenerkrankungen, einschließlich Thyreoiditis, Hypothyreose und Hyperthyreose, wurden bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, berichtet. Die Patienten sollen (zu Beginn der Behandlung, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und je nach klinischer Bewertung) auf Veränderungen der Schilddrüsenfunktion und auf klinische Anzeichen und Symptome von Schilddrüsenerkrankungen überwacht werden. Eine Hypothyreose kann ohne Behandlungsunterbrechung mit einer HRT und ohne Kortikosteroide behandelt werden. Die Hyperthyreose kann symptomatisch behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Nebenniereninsuffizienz

Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, wurde über Nebenniereninsuffizienz berichtet. Die Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz überwacht werden. Die Überwachung der Nebennierenfunktion und der Hormonspiegel sollte in Betracht gezogen werden. Kortikosteroide und HRT sollen je nach klinischer Indikation verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Hypophysitis

Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, wurde über Hypophysitis berichtet. Die Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis/eines Hypopituitarismus überwacht werden. Die Überwachung der Hypophysenfunktion und der Hormonspiegel sollte in Betracht gezogen werden. Kortikosteroide und HRT sollen je nach klinischer Indikation verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Diabetes mellitus Typ 1

Diabetes mellitus Typ 1, einschließlich diabetischer Ketoazidose, wurde bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, berichtet. Die Patienten sollten auf Hyperglykämie und andere Anzeichen und Symptome von Diabetes überwacht werden. Bei Typ-1-Diabetes soll Insulin verabreicht werden. Bei Patienten mit schwerer Hyperglykämie oder Ketoazidose ($\text{Grad} \geq 3$) soll Tislelizumab ausgesetzt werden und es soll eine antihyperglykämische Behandlung erfolgen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Die Behandlung mit Tislelizumab kann wieder aufgenommen werden, wenn der Stoffwechsel unter Kontrolle ist.

Immunvermittelte Nephritis mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten, die mit Tislelizumab behandelt wurden, wurde über eine immunvermittelte Nephritis mit Nierenfunktionsstörung berichtet. Die Patienten sollen auf Veränderungen der Nierenfunktion (erhöhtes Serumkreatinin) überwacht werden und andere Ursachen für Nierenfunktionsstörungen sollten ausgeschlossen werden.

Patienten mit immunvermittelter Nephritis mit Nierenfunktionsstörung sollen gemäß den in Tabelle 3-19 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Bei Tislelizumab wurden weitere klinisch bedeutsame immunvermittelte Nebenwirkungen berichtet: Myositis, Myokarditis, Arthritis, Polymyalgia rheumatica, Perikarditis; Immunthrombozytopenie, Enzephalitis, Myasthenia gravis, Sjögren-Syndrom und Guillain-Barré-Syndrom (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Patienten mit anderen immunvermittelten Nebenwirkungen sollen entsprechend den in Tabelle 3-19 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Abstoßung eines soliden Organtransplantats

Nach der Markteinführung wurde bei Patienten, die mit PD-1-Inhibitoren behandelt wurden, über Abstoßung von soliden Organtransplantaten berichtet. Die Behandlung mit Tislelizumab kann das Risiko einer Abstoßung bei Empfängern solider Organtransplantate erhöhen. Bei diesen Patienten sollte der Nutzen einer Behandlung mit Tislelizumab gegen das Risiko einer möglichen Organabstoßung abgewogen werden.

Hämophagozytische Lymphohistiozytose

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) wurde bei Patienten berichtet, die Tislelizumab erhielten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). HLH ist ein lebensbedrohliches Syndrom, das gekennzeichnet ist durch Fieber, Hautausschlag, Lymphadenopathie, Hepato- und/oder Splenomegalie und Zytopenien. Die Patienten sind auf Anzeichen oder Symptome von HLH zu überwachen. Bei Verdacht auf HLH muss Tislelizumab zwecks diagnostischer Abklärung ausgesetzt und eine Behandlung für HLH eingeleitet werden. Bei Bestätigung der HLH ist die Anwendung von Tislelizumab zu beenden.

Infusionsbedingte Reaktionen

Schwere Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (Grad 3 oder höher) wurden bei Patienten berichtet, die Tislelizumab erhielten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Nach der Markteinführung wurde über Fälle von Anaphylaxie, einschließlich anaphylaktischer Reaktion und anaphylaktischem Schock, berichtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion überwacht werden.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion sollten gemäß den Empfehlungen in Tabelle 3-19 behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen: Basiswert des Eastern Cooperative Oncology Group -Performance-Status (ECOG-PS) größer oder gleich 2; aktive Hirn- oder leptomeningeale Metastasen; aktive Autoimmunerkrankung oder Vorgeschichte einer Autoimmunerkrankung, die rezidivieren kann; jede Erkrankung, die eine systemische Behandlung mit Kortikosteroiden (> 10 mg/Tag Prednison oder ein Äquivalent) oder anderen Immunsuppressiva innerhalb der letzten 14 Tage vor der Studienbehandlung erforderte; aktive oder unbehandelte HIV-Erkrankung; unbehandelte

Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Träger; interstitielle Lungenerkrankung in der Vorgeschichte; Verabreichung eines Lebendimpfstoffs innerhalb der letzten 14 Tage vor der Behandlung im Rahmen der Studie; Infektion, die innerhalb der letzten 14 Tage vor der Behandlung im Rahmen der Studie eine systemische Therapie erforderte; schwere Überempfindlichkeit gegen einen anderen monoklonalen Antikörper in der Vorgeschichte. In Ermangelung von Daten soll Tislelizumab in diesen Populationen nur nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzens/Risikos auf individueller Basis mit Bedacht angewendet werden.

Patienten unter Natrium-kontrollierter Diät

Jeder ml dieses Arzneimittels enthält 0,069 mmol (oder 1,6 mg) Natrium. Dieses Arzneimittel enthält 16 mg Natrium pro 10-ml-Durchstechflasche, entsprechend 0,8 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Polysorbat 20 (E 432)

Dieses Arzneimittel enthält 0,2 mg Polysorbat 20 pro ml des Konzentrats, entsprechend 4 mg in zwei 10-ml-Durchstechflaschen einer einzelnen Infusion von Tevimbra®. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Bei Patienten mit bekannten Allergien sollte dies berücksichtigt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tislelizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der durch katabolischen Abbau aus der Blutzirkulation entfernt wird. Daher wurden keine formellen pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Da monoklonale Antikörper nicht durch Cytochrom-P450-Enzyme (CYP) oder andere arzneimittelabbauende Enzyme metabolisiert werden, ist nicht zu erwarten, dass die Hemmung oder Induktion dieser Enzyme durch gleichzeitig verabreichte Arzneimittel die Pharmakokinetik von Tislelizumab beeinflusst.

Die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden und anderen Immunsuppressiva vor Beginn der Behandlung mit Tislelizumab soll mit Ausnahme von niedrigen Dosen systemischer Kortikosteroide (10 mg/Tag Prednison oder ein Äquivalent) aufgrund ihrer potenziellen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität und Wirksamkeit von Tislelizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide und andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Behandlung mit Tislelizumab eingesetzt werden, um immunvermittelte Nebenwirkungen zu behandeln (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Kortikosteroide können auch als Prämedikation eingesetzt werden, wenn Tislelizumab in Kombination mit einer Chemotherapie angewendet wird, und zwar als antiemetische Prophylaxe und/oder zur Linderung von chemotherapiebedingten Nebenwirkungen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Tislelizumab darf bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Tislelizumab aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist. Frauen im gebärfähigen Alter sollen während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Gabe von Tislelizumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (Methoden mit weniger als 1 % Versagensrate).

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Verwendung von Tislelizumab bei schwangeren Frauen vor. Aufgrund seines Wirkmechanismus kann Tislelizumab den Fötus schädigen, wenn es einer schwangeren Frau verabreicht wird.

Mit Tislelizumab wurden keine Reproduktionsstudien an Tieren durchgeführt. In murinen Schwangerschaftsmodellen hat sich jedoch gezeigt, dass die Blockade des PD-1/PD-L1-Signalwegs die Toleranz gegenüber dem Fötus unterbricht und zu einem erhöhten Fetaltod führt.

Es ist bekannt, dass humane IgG4 (Immunglobuline) die Plazentaschranke passieren können. Daher besteht die Möglichkeit, dass Tislelizumab als IgG4-Variante von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden kann. Frauen sollen auf das mögliche Risiko für den Fötus hingewiesen werden.

Tislelizumab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Tislelizumab aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tislelizumab in die Muttermilch übergeht. Seine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder und auf die Milchproduktion sind ebenfalls unbekannt.

Wegen des Potenzials für schwerwiegende Nebenwirkungen bei gestillten Neugeborenen/Kindern durch Tevimbra® soll Frauen geraten werden, während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Gabe von Tevimbra® nicht zu stillen.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten über die möglichen Auswirkungen von Tislelizumab auf die Fertilität vor. Mit Tislelizumab wurden keine Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität durchgeführt. Auf der Grundlage einer 3-monatigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe traten bei Cynomolgus-Affen keine nennenswerten Auswirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane auf, wenn Tislelizumab in Dosen von 3, 10 oder 30 mg/kg alle 2 Wochen über 13 Wochen (7 Verabreichungen) gegeben wurde (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tevimbra® hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten wurde nach Verabreichung von Tislelizumab über Ermüdung/Fatigue berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)].

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-20: Zusammenfassung zu Pharmakovigilanzaktivitäten und der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheits-bedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtiges identifiziertes Risiko		
Immunvermittelte Nebenwirkungen	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: SmPC Abschnitt 4.2, wo Vorgaben zu Aufschub oder Absetzen der Dosis gegeben werden SmPC Abschnitt 4.4, wo Angaben zur Rückverfolgbarkeit und Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen gegeben werden SmPC Abschnitt 4.8, wo immunvermittelte Nebenwirkungen gelistet werden Packungsbeilage Abschnitt 2 und Abschnitt 4, wo Angaben zu Anzeichen und Symptomen für die frühzeitige Erkennung/Identifizierung möglicher immunvermittelter Nebenwirkungen und die Aufforderung einer sofortigen Benachrichtigung des behandelnden Arztes bei Auftreten von Anzeichen und Symptomen gegeben werden Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Patientenkarte Rechtsstatus: Verschreibungspflichtig	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine
Wichtiges potenzielles Risiko		
Reproduktions- und Entwicklungstoxizität	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: SmPC Abschnitt 4.6, wo Angaben für Frauen im gebärfähigen Alter zur Empfängnisverhütung und für stillende Frauen das Stillen von Neugeborenen/Kindern während der Behandlung mit Tislelizumab zu unterlassen und für Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung und für 4 Monate nach der letzten Gabe von Tislelizumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden, gegeben werden SmPC Abschnitt 5.3 Packungsbeilage Abschnitt 2, wo Angaben zu Anzeichen und Symptomen für die frühzeitige Erkennung/Identifizierung und die Aufforderung einer sofortigen Benachrichtigung des	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Keine

Sicherheits- bedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	behandelnden Arztes bei Auftreten von Anzeichen und Symptomen gegeben werden Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine Rechtsstatus: Verschreibungspflichtig	
Fehlende Informationen		
Keine		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1)		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Markteinführung von Tevimbra® in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Inhalt und Format der Patientenkarte, einschließlich Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Die Patientenkarte zielt darauf ab, das Bewusstsein der Patienten für die Anzeichen und Symptome zu erhöhen, die für die frühzeitige Erkennung/Identifizierung möglicher immunvermittelter Nebenwirkungen relevant sind, und sie darüber zu informieren, wann sie einen Arzt aufsuchen sollen. Sie enthält auch Aufforderungen zur Eingabe der Kontaktdaten des Arztes und zur Benachrichtigung anderer Ärzte, dass der Patient mit Tevimbra® behandelt wird. Die Patientenkarte ist so konzipiert, dass der Patient sie stets bei sich trägt und sie allen medizinischen Fachkräften, die ihm helfen können, vorlegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Tevimbra® vermarktet wird, alle medizinischen Fachkräfte und Patienten/Betreuer, von denen erwartet wird, dass sie Tevimbra® verschreiben und anwenden, Zugang zu der über die medizinischen Fachkräfte verbreitete Patientenkarte haben bzw. diese erhalten.

Die Patientenkarte muss die folgenden Schlüsselemente enthalten:

- Beschreibung der wichtigsten Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Endokrinopathien, immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut, Nephritis und andere immunvermittelte Nebenwirkungen) und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion sowie der Wichtigkeit einer sofortigen Benachrichtigung des behandelnden Arztes, wenn Symptome auftreten.
- Hinweis auf die Wichtigkeit, jegliche Symptome nicht ohne vorherige Konsultation ihrer medizinischen Fachkraft selbst zu behandeln.
- Hinweis auf die Notwendigkeit, die Patientenkarte immer bei sich zu tragen und sie bei allen Arztbesuchen bei anderen medizinischen Fachkräften (z. B. bei Notfällen) vorzulegen.
- Warnhinweis, die das medizinische Fachpersonal, das den Patienten behandelt, jederzeit, auch in Notfällen, darüber informiert, dass der Patient mit Tevimbra® behandelt wird.
- Erinnerung, dass alle bekannten oder vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) auch den örtlichen Aufsichtsbehörden gemeldet werden können.
- Die Kontaktdaten des Tevimbra®-verschreibenden Arztes.

Die Patientenkarte erinnert die Patienten an die wichtigsten Symptome, die dem Arzt sofort gemeldet werden müssen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben wurden der Fachinformation (2) sowie dem RMP zu Tevimbra® (1) entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. BeOne Medicines Ireland Limited. EU Risk Management Plan - Tevimbra (Tislelizumab). Version 6.0. 2025.
2. BeOne Medicines Ireland Limited. Fachinformation: Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: August 2025]. 2025.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-21 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Einleitung/Überwachung medikamentöser Therapiemaßnahmen Infusion Infusionsbedingte Reaktionen	<p>„Die Behandlung mit Tevimbra® muss von in der Krebstherapie erfahrenen Ärzten eingeleitet und überwacht werden.“ (Seite 3, Abschnitt 4.2)</p> <p>„Tevimbra® ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss als Infusion verabreicht werden und darf nicht als intravenöse Druck- oder einmalige Bolusinjektion verabreicht werden.“</p> <p>„Die erste Infusion muss über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wenn dies gut vertragen wird, können die nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht werden. Die Infusion sollte über einen intravenösen Zugang erfolgen, der einen sterilen, pyrogenfreien 0,2- oder 0,22-µm-Inline- oder Add-on-Filter mit geringer Proteinbindungskapazität enthält. (Seite 7, Abschnitt 4.2)</p> <p>„Die Infusion der ersten Dosis Tislelizumab 400 mg in der adjuvanten Phase muss über einen Zeitraum von 90 Minuten verabreicht werden, wenn es als Folgebehandlung nach der 200-mg-Dosis in der neoadjuvanten Phase zur Behandlung des resezierbaren NSCLC eingesetzt wird. Wenn dies gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wenn die zweite Infusion gut vertragen wird, können die nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht werden. „ (Seite 7, Abschnitt 4.2)</p>	Ja

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		„Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion überwacht werden.“ (Seite 10, Abschnitt 4.4)	
2	Lungen- und Röntgenuntersuchung	„Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis überwacht werden. Patienten mit Verdacht auf Pneumonitis sollten mittels Röntgenbildgebung untersucht und infektiöse oder krankheitsbedingte Ursachen ausgeschlossen werden.“ (Seite 8, Abschnitt 4.4)	Ja
3	Leberuntersuchung und Funktionsstest	„Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hepatitis und Veränderungen der Leberfunktion überwacht werden. Leberfunktionstests sollten vor Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung durchgeführt werden.“ (Seite 8, Abschnitt 4.4)	Ja
4	Allergologische Untersuchung	„Die Patienten sollten bei Verdacht auf Hautreaktionen überwacht werden und andere Ursachen sollen ausgeschlossen werden.“ (Seite 8, Abschnitt 4.4)	Ja
5	Untersuchung auf entzündliche Darmerkrankungen	„Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis überwacht werden. Infektiöse und krankheitsbedingte Ursachen sollen ausgeschlossen werden.“ (Seite 8, Abschnitt 4.4)	Ja
6	Immunvermittelte Hautreaktionen	„Die Patienten sollten auf Anzeichen oder Symptome von SCARs (z. B. Vorzeichen eines Fiebers, grippeähnliche Symptome, Schleimhautläsionen oder fortschreitender Hautausschlag) überwacht werden, und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden.“ (Seite 8, Abschnitt 4.4)	Ja

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
7	Immunvermittelte Endokrinopathien	„Bei immunvermittelten Endokrinopathien kann eine langfristige Hormonersatztherapie (hormone replacement therapy, HRT) erforderlich sein.“ (Seite 9, Abschnitt 4.4)	Nein
8	Schilddrüsenfunktionswerte	„Die Patienten sollen (zu Beginn der Behandlung, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und je nach klinischer Bewertung) auf Veränderungen der Schilddrüsenfunktion und auf klinische Anzeichen und Symptome von Schilddrüsenerkrankungen überwacht werden.“ (Seite 9, Abschnitt 4.4)	Ja
9	Nebennierenfunktion Hormonspiegel	„Die Überwachung der Nebennierenfunktion und der Hormonspiegel sollte in Betracht gezogen werden.“ (Seite 9, Abschnitt 4.4)	Nein
10	Hypophysenfunktion Hormonspiegel	„Die Überwachung der Hypophysenfunktion und der Hormonspiegel sollte in Betracht gezogen werden.“ (Seite 9, Abschnitt 4.4)	Nein
11	Glykämietest	„Die Patienten sollten auf Hyperglykämie und andere Anzeichen und Symptome von Diabetes überwacht werden.“ (Seite 9, Abschnitt 4.4)	Ja
12	Serumkreatinin	„Die Patienten sollen auf Veränderungen der Nierenfunktion (erhöhtes Serumkreatinin) überwacht werden und andere Ursachen für Nierenfunktionsstörungen sollten ausgeschlossen werden.“ (Seite 9, Abschnitt 4.4)	Ja
13	Hämophagozytische Lymphohistiozytose	„Die Patienten sind auf Anzeichen oder Symptome von HLH zu überwachen.“ (Seite 10, Abschnitt 4.4)	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Fachinformation ist August 2025 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-21, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-21 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Die Verfügbarkeit entsprechender Gebührenordnungspositionen für die in Tabelle 3-21 aufgeführten ärztlichen Leistungen wurde auf Basis des EBM mit dem Stand vom dritten Quartal 2025 geprüft (2).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. BeOne Medicines Ireland Limited. Fachinformation: Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: August 2025]. 2025.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2025. 2025.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Nicht zutreffend, da Tislelizumab vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde.

Tabelle 3-22: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Num- mer	Studien- titel	Name des Studienre- gisters/der Studien- ergebnis- datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs- studie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungs- teilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungs- teilnehmer an deutschen Prüfstellen
Nicht zutreffend.								
Gesamt								
In Prozent (%)								
Nicht zutreffend, da Tislelizumab vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde. a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.