

**Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025**

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Tislelizumab (Tevimbra<sup>®</sup>)*

BeOne Medicines Germany GmbH

## **Modul 3 B**

*Erwachsene mit rezidivierendem, für eine kurative  
Operation oder Strahlentherapie nicht infrage  
kommendem oder metastasiertem  
Nasopharynxkarzinom*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>10</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	33
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	36
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	45
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	46
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	47
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	52
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	52
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	55
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	58
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	61
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapienkosten .....	66
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	67
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	69
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....	70
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	72
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	72
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	85
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	85
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	86
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	87
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	89
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	89
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	90
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	93

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben .....	94
3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6 .....	95

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: AJCC/UICC-TNM-Klassifikation des NPC .....	18
Tabelle 3-2: Klinische Stadieneinteilung des NPC gemäß AJCC/UICC-Klassifikation .....	20
Tabelle 3-3: Inzidenz einer malignen Neubildung des Nasopharynx (ICD-10 C11) in Deutschland.....	34
Tabelle 3-4: 5-Jahres-Prävalenz einer malignen Neubildung des Nasopharynx (ICD-10 C11) .....	35
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	36
Tabelle 3-6: Herleitung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	41
Tabelle 3-7: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz einer malignen Neubildung des Nasopharynx (ICD-10 C11).....	43
Tabelle 3-8: Prognostizierte Änderung des GKV-Anteils der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Tislelizumab .....	44
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	45
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	53
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	56
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	61
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	64
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	65
Tabelle 3-16: Jahrestherapienkosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	66
Tabelle 3-17: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für Tevibra® .....	73
Tabelle 3-18: Zusammenfassung zu Pharmakovigilanzaktivitäten und der Maßnahmen zur Risikominimierung.....	86
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	90
Tabelle 3-20: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	95

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Anatomie des Kopf-Hals-Bereichs .....	16
Abbildung 3-2: Altersstandardisierte Inzidenzraten (pro 100.000 Einwohner) weltweit für das NPC im Jahr 2022 .....	16
Abbildung 3-3: Verteilung der Stadien nach TNM-8 bei Diagnose, Niederlande 2017 bis 2022 .....	21
Abbildung 3-4: Geschlechtsunabhängige Mortalität (absolute Zahlen) des NPC in der EU im Jahr 2022 (Altersgruppe: 0 bis >85 Jahre) .....	24
Abbildung 3-5: Geschlechts- und altersunabhängige relative Überlebensraten nach TNM-Stadien für das NPC, Niederlande 2017 bis 2021 .....	25
Abbildung 3-6: Geschlechtsunabhängige relative Überlebensraten nach Altersgruppen für das NPC, Niederlande 2017 bis 2021.....	26
Abbildung 3-7: Altersunabhängige relative Überlebensraten nach Geschlecht für das NPC, Niederlande 2017 bis 2021 .....	27
Abbildung 3-8: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation.....	37

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-FU	5-Fluorouracil
Abs.	Absatz
AG	Aktiengesellschaft
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
B. V.	Niederländische Kapitalgesellschaft mit beschränkter Haftung (Besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid)
bzw.	Beziehungsweise
C	Komparator (Comparator)
ca.	Circa
cm	Zentimeter
CRT	Radiochemotherapy (Chemoradiotherapy)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
CYP	Cytochrom P450-Enzym
d. h.	Das heißt
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V.
Destatis	Statistisches Bundesamt
Dfl.	Durchstechflasche
DGHNO	Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und-Hals-Chirurgie e. V.
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBV	Epstein-Barr-Virus

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EM	Erythema multiforme
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
EORTC QLQ-H&N35	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Head and Neck-35 Module
EPAR	European Public Assessment Report
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
gem.	Gemäß
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
HPV	Humanes Papillomavirus
HR	Hazard Ratio
HRT	Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy)
I	Intervention
i. v.	Intravenös
IARC	Internationale Agentur für Krebsforschung (International Agency for Research on Cancer)
ICI	Immuncheckpoint-Inhibitor(en)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Classification of Disease 10th edition)
IgG4	Immunglobulin G4
IMRT	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (Intensity-Modulated Radiation Therapy)
inkl.	Inklusive
IU	International Unit
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
LPFV	Last patient first visit
LPI	Last patient in
m	Meter
M	Fernmetastasen
$m^2$	Quadratmeter
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex)
ml	Milliliter
mmol	Millimol
N	Lymphknoten (Nodus)
NA	Nicht verfügbar (Not Available)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NCR	Netherlands Cancer Registry
NCT	National Clinical Trial
NPC	Nasopharynxkarzinom (Nasopharyngeal Carcinoma)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Nr.	Nummer
P	Population
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand 1
PSUR	Regelmäßiger aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Report)
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
r/m	Rezidivierend oder metastasiert
RMP	Risikomanagement-Plan
RR	Relatives Risiko
S.	Seite
SAS	Statistical Analysis Software
SCAR	Schwere kutane Nebenwirkung (Severe Cutaneous Adverse Reaction)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SmPC	Summary of Product Characteristics
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdaten-Analysen
T	Primärtumor
TEN	Toxische epidermale Nekrose
TNM	Tumor-Nodus-Metastasen
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)
US	Vereinigte Staaten (United States)
USA	Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America)
v	Version
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

Abkürzung	Bedeutung
z. B.	Zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
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<sup>®</sup>) in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin wird angewendet zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC (1).

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für die Nutzenbewertung von Tislelizumab herangezogen:

- Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin

Für die Nutzenbewertung werden die Daten der randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studie RATIONALE 309, in der die Wirksamkeit und die Sicherheit von Tislelizumab in Kombination Gemcitabin und Cisplatin gegenüber Placebo in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin untersucht wurde, herangezogen (siehe Modul 4 B).

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz (Abs.) 1 Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) fand am 22.01.2025 statt. Die zVT-Optionen für die Nutzenbewertung von Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin wurden auf Grundlage des geplanten Anwendungsgebiets bestimmt und im Rahmen der finalen Fassung der Niederschrift zum Beratungsgespräch (Vorgangsnummer: 2024-B-266) schriftlich mitgeteilt (2). Für das hier vorliegende Anwendungsgebiet von Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) folgende zVT-Option bestimmt:

Erwachsene mit rezidiviertem oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom (NPC); Erstlinienbehandlung

- Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil

Im Rahmen einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (Vorgangsnummer: 2025-B-226-z) wurde die zVT durch den Unterausschuss Arzneimittel des G-BA am 12.08.2025 geändert und wie folgt bestimmt (3):

- Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin

BeOne Medicines Germany GmbH stimmt der durch den G-BA neu festgelegten zVT für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit r/m NPC zu.

Im vorliegenden Dossier erfolgt entsprechend die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gegenüber Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin.

*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-266 (2) und 2025-B-266-z (3) sowie den Angaben der Fachinformation zu Tislelizumab (1).

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. BeOne Ireland Limited. Fachinformation Tevimir 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-266. 2025.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2025-B-226-z (2024-B-266). 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.

Tislelizumab (Tevimbra<sup>®</sup>) in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin wird angewendet zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC (1).

#### Grundlagen der Erkrankung

Das NPC ist eine maligne Erkrankung des Nasenrachenraums (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Classification of Disease 10th edition; ICD-10) C11) und gehört zu den Kopf-Hals-Tumoren (Abbildung 3-1) (2). In diese Gruppe fallen alle Tumoren zwischen Schädelbasis und Klavikula. Sie zeichnet sich durch ihre Heterogenität aus und umfasst Tumoren in Mundhöhle und Rachen (ICD-10 C00 bis C14), Nasenhöhle, Nasennebenhöhle und Mittelohr (ICD-10 C30 und C31) sowie Kehlkopf (ICD-10 C32) (3, 4). Dabei stellen das NPC und andere Kopf-Hals-Tumoren klar voneinander abzugrenzende Entitäten dar, die sich sowohl in ihrer Ätiologie als auch in ihrer Pathogenese unterscheiden. Während das NPC stark mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) assoziiert ist, werden Kopf-Hals-Tumoren, insbesondere in der Oropharynx-Region, häufig durch eine Infektion mit dem Humanen Papillomavirus (HPV) verursacht. Diese viralen Unterschiede beeinflussen nicht nur die molekularen Mechanismen der Tumorentstehung, sondern auch die klinische Präsentation und die therapeutischen Ansätze (4, 5). In Deutschland machen Tumoren des Nasopharynx etwa 2,4 % der Kopf-Hals-Tumoren (ICD-10 C00 bis C14, C32) aus (6). Das NPC entsteht in den Epithelzellen der Nasopharynx-Schleimhaut und zählt damit histologisch zu den Plattenepithelkarzinomen (7-9). Mit ca. 70 % ist es die häufigste Neoplasie des Nasopharynx (10, 11). Bei den restlichen ca. 30 % handelt es sich um Lymphome, Speicheldrüsentumoren, Melanome und einige seltene Sarkomarten (11).

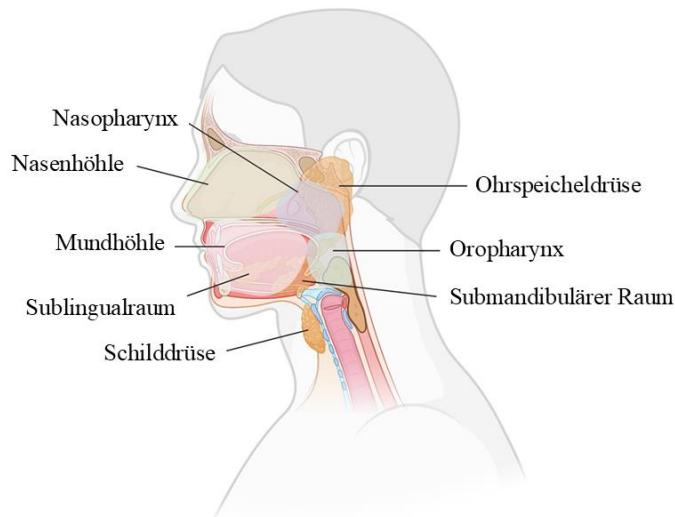


Abbildung 3-1: Anatomie des Kopf-Hals-Bereichs

Quelle: modifiziert nach (12)

Die weltweite altersstandardisierte Inzidenz des NPC lag im Jahr 2022 bei etwa 1,3 Fällen pro 100.000 Einwohner (Abbildung 3-2) (13). Regional kommt es dabei zu großen Unterschieden. So häufen sich etwa 83 % aller weltweiten Fälle im asiatischen Raum, mit einer Inzidenz bis zu über 13 Fällen pro 100.000 Einwohner (14, 15). Für Europa war die altersstandardisierte Inzidenz im Jahr 2022 mit 0,5 Fällen pro 100.000 Einwohner deutlich niedriger. In Deutschland lag die Inzidenz im Jahr 2022 bei 0,3 pro 100.000 Einwohner (16).

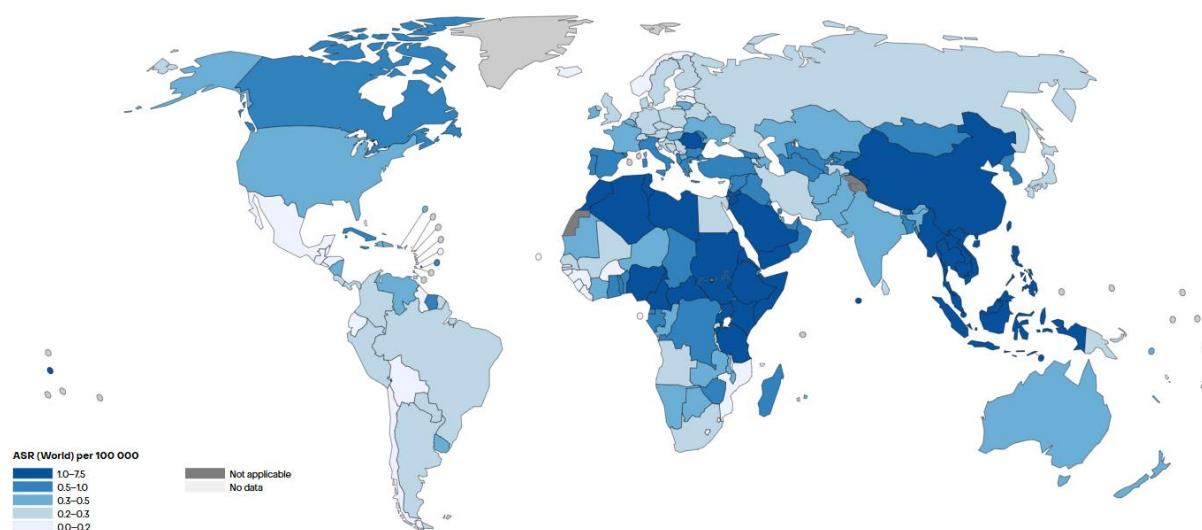


Abbildung 3-2: Altersstandardisierte Inzidenzraten (pro 100.000 Einwohner) weltweit für das NPC im Jahr 2022

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (17)

In nicht-endemischen Gebieten lässt sich für das NPC eine bimodale Altersverteilung verzeichnen: der erste Peak findet sich bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen und der zweite bei der Altersgruppe ab dem 65. Lebensjahr. Dagegen steigt in endemischen Gebieten die Inzidenz ab 30 Jahren an und erreicht ihren Höhepunkt zwischen dem 40. und 59. Lebensjahr (8).

### **Risikofaktoren**

Bei der Entstehung von NPC spielen verschiedene genetische, virale sowie Umweltfaktoren eine Rolle (18). Ein wichtiger Risikofaktor für das NPC ist das EBV, das sich durch seine Wechselwirkung mit dem Immunsystem auszeichnet. Im Gegensatz zu Kopf-Hals-Tumoren, die vorrangig mit HPV assoziiert sind, werden fast alle weltweiten NPC-Fälle dem EBV zugeschrieben (5, 19). Die meistens asymptomatische Infektion der B-Gedächtniszellen kommt in 90 % der Bevölkerung vor und kann im Falle einer Immunsuppression zu EBV-assoziierten B-Zell-Tumoren führen (19, 20). Der genaue Zusammenhang zwischen dem EBV und dem NPC ist bisher noch nicht hinreichend geklärt, jedoch hat sich gezeigt, dass genetische Veränderungen im EBV-Genom zu der Entstehung von NPC beitragen (18). Mögliche Wechselwirkungen zwischen Mutationen in EBV-Proteinen und dem humanen Immunsystem könnten die Entwicklung von NPC positiv beeinflussen (18, 20).

Des Weiteren können genetische Dispositionen das Risiko für das NPC erhöhen (21). Zu den Genen, die mit einem erhöhten NPC-Risiko in Zusammenhang stehen, zählen bestimmte humane Leukozytenantigen (HLA)-Varianten, Gene im Bereich der Haupthistokompatibilitätskomplexe (Major Histocompatibility Complex, MHC), Gene, die für Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA)-Reparaturmechanismen verantwortlich sind sowie Variationen in metabolischen Genen oder Genen des Zellzyklus (18, 21-23).

Weiterhin können Risikofaktoren wie der hohe Konsum von Alkohol und das Rauchen von Tabak eine Ursache für das NPC sein. Beides wurde in einer Studie mit einer erhöhten Anzahl an differenzierten nicht-keratinisierenden Karzinomen in Verbindung gebracht (24). Auch für die Nutzung von E-Zigaretten gibt es erste Studien, die ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Kopf-Hals-Tumoren postulieren (25). Außerdem beeinflusst die Ernährung das Risiko für NPC. So zeigte eine Meta-Analyse, dass ein hoher Verzehr von Obst und Gemüse das Risiko, an einem NPC zu erkranken, senkt (26). Dagegen wird ein erhöhter Verzehr salzhaltiger Lebensmittel als Risikofaktor für NPC angesehen (27, 28).

## Diagnostik und Klassifikation

### *Diagnostik*

Zur Diagnostik der Patienten gehören die Anamnese, eine körperliche Untersuchung, inklusive (inkl.) eines Blutbilds und Serumbiochemie, und die Nasopharyngoskopie. Die definitive Diagnostik von Patienten mit einem NPC wird mittels endoskopisch durchgeföhrter Biopsie des Primärtumors gestellt. Zudem können bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomographie, Computertomographie oder Positronenemissionstomographie eingesetzt werden. Des Weiteren können audiometrische, zahnärztliche, ophthalmologische und endokrine Untersuchungen durchgeführt werden sowie eine Ernährungszustand-, Sprech- und Schluckdiagnostik erhoben werden. Auch die Bestimmung der EBV-DNA-Level im Plasma kann durchgeführt werden. All diese Ergebnisse werden für die Bestimmung des Stadiums herangezogen (8, 29).

### *TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung*

Die Einteilung des NPC erfolgt nach der Tumor-Nodus-Metastasen (TNM)-Klassifikation (Tabelle 3-1) gemäß des American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC) anhand der Ausbreitung des Primärtumors (T), des Vorhandenseins von Metastasen in regionalen Lymphknoten (N) und des Vorhandenseins von Fernmetastasen (M). Die Einordnung von Tumoren mittels des TNM-Systems erlaubt anschließend die Kategorisierung in klinische Stadien I bis IV (Tabelle 3-2) (8, 30). Die TNM-Klassifikation der achten Version (TNM-8) wurde in einer neunten Version (TNM-9) aktualisiert und diese ist seit Januar 2025 global verfügbar. Überarbeitet wurden die Kategorien N und M sowie die Stadien I bis IV (Tabelle 3-1) (30). Die Einstufung nach der TNM-Klassifikation bestimmt schließlich die Wahl der Therapie, mit Schwerpunkt auf der T- und M-Kategorie (8, 30).

Tabelle 3-1: AJCC/UICC-TNM-Klassifikation des NPC

TNM-8		TNM-9	
Klassifikation	Tumor	Klassifikation	Tumor
<b>T: Primärtumor</b>			
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	TX	Keine Änderungen
T0	Kein Tumor identifiziert, aber EBV-positive Beteiligung der zervikalen Lymphknoten	T0	Keine Änderungen
Tis	Carcinoma in situ	Tis	Keine Änderungen
T1	Tumor beschränkt auf den Nasenrachenraum oder Ausdehnung auf den Mundrachenraum und/oder die Nasenhöhle ohne Beteiligung des Parapharynx	T1	Tumor beschränkt auf den Nasenrachenraum oder Ausdehnung auf eines der folgenden Bereiche ohne parapharyngeale Beteiligung: (1) Oropharynx; (2) Nasenhöhle (inkl. Nasenscheidewand)

TNM-8		TNM-9	
Klassifikation	Tumor	Klassifikation	Tumor
T2	Tumor mit Ausdehnung auf den Parapharyngealraum und/oder Beteiligung angrenzendes Weichteilgewebe (mediale Pterygoide, laterale Pterygoide, prävertebrale Muskeln)	T2	Tumor mit Ausdehnung auf eines der folgenden Bereiche: (1) Parapharyngealraum; (2) Beteiligung angrenzendes Weichteilgewebe (mediale Pterygoide, laterale Pterygoide, prävertebrale Muskeln)
T3	Tumor mit Infiltration von Knochenstrukturen an der Schädelbasis, an der Halswirbelsäule, an den Pterygoid-Strukturen und/oder den Nasennebenhöhlen	T3	Tumor mit eindeutiger Infiltration in eines der folgenden Knochenstrukturen: (1) Schädelbasis (inkl. Pterygoid-Strukturen); (2) Nasennebenhöhlen; (3) Halswirbelsäule
T4	Tumor mit intrakranieller Ausdehnung, Beteiligung der Hirnnerven, des Hypopharynx, der Augenhöhle, der Ohrspeicheldrüse und/oder ausgedehnter Weichteilgewebeinfiltration über die laterale Oberfläche des Musculus pterygoideus lateralis hinaus	T4	Tumor mit einer der folgenden Erweiterung/Beteiligung: (1) intrakranielle Ausdehnung; (2) eindeutige radiologische und/oder klinische Beteiligung der Hirnnerven; (3) Hypopharynx; (4) Augenhöhle (inkl. untere Orbitalfissur); (5) Ohrspeicheldrüse; (6) ausgedehnte Weichteilgewebeinfiltration über anterolaterale Überfläche des Musculus pterygoideus lateralis hinaus
<b>N: regionale Lymphknoten</b>			
NX	Regionale Knotenpunkte können nicht bewertet werden	NX	Keine Änderungen
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen	N0	Kein Tumorbefall regionaler Lymphknoten
N1	Unilaterale Metastasen in zervikalen Lymphknoten und/oder uni- oder bilaterale Metastasen in retropharyngealen Lymphknoten, 6 cm oder kleiner in der größten Ausdehnung, oberhalb der kaudalen Grenze des Ringknorpels	N1	Tumorbefall in einen der folgenden Bereiche: (1) unilaterale zervikale Lymphknoten; (2) uni- oder bilaterale retropharyngeale Lymphknoten. Tumorbefall in allen der folgenden Bereiche: (1) $\leq 6$ cm in größter Ausdehnung; (2) oberhalb der kaudalen Grenze des Ringknorpels; (3) ohne erweiterte extranodale Ausdehnung
N2	Bilaterale Metastasen in zervikalen Lymphknoten, 6 cm oder kleiner in der größten Ausdehnung, oberhalb der kaudalen Grenze des Ringknorpels	N2	Tumorbefall in bilateralen zervikalen Lymphknoten und allen folgenden Bereichen: (1) $\leq 6$ cm in größter Ausdehnung; (2) oberhalb der kaudalen Grenze des Ringknorpels; (3) ohne erweiterte extranodale Ausdehnung

TNM-8		TNM-9	
Klassifikation	Tumor	Klassifikation	Tumor
N3	Uni- oder bilaterale Metastasen in zervikalen Lymphknoten, größer als 6 cm in der größten Ausdehnung und/oder Ausdehnung unterhalb der kaudalen Grenze des Ringknorpels	N3	Tumorbefall in uni- oder bilateralen zervikalen Lymphknoten und eines der folgenden Bereiche: (1) > 6 cm in größter Ausdehnung; (2) Ausdehnung unterhalb der kaudalen Grenze des Ringknorpels; (3) erweiterte radiologische extranodale Ausdehnung mit Beteiligung benachbarter Muskeln, Haut und/oder Nervengefäßbündel
<b>M: Fernmetastasen</b>			
M0	Keine Fernmetastasen	M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen	M1	Fernmetastasen
		M1a	≤ 3 metastatische Läsionen in ≥ 1 Organe/Stellen
		M1b	> 3 metastatische Läsionen in ≥ 1 Organe/Stellen
Quellen: (8, 30) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Tabelle 3-2: Klinische Stadieneinteilung des NPC gemäß AJCC/UICC-Klassifikation

Stadium	TNM-8			TNM-9		
	T	N	M	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0			
Stadium IA <sup>a</sup>	T1	N0	M0	T1 – T2	N0	M0
Stadium IB <sup>a</sup>				T1 – T2	N1	M0
Stadium II	T1 T2	N1 N0 – N1	M0 M0	T1 – T2 T3	N2 N0 – N2	M0 M0
Stadium III	T0 – T2 T3	N2 N0 – 2	M0	T4 Jedes T	Jedes N N3	M0 M0
Stadium IVA	T4 Jedes T	Jedes N N3	M0 M0	Jedes T	Jedes N	M1a
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1	Jedes T	Jedes N	M1b
a: In TNM-8 als Stadium I zusammengefasst. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (8, 30)						

Neben der TNM-Klassifikation und der Stadieneinteilung werden die Tumoren zur weiteren Charakterisierung morphologisch eingeteilt. Das NPC ist ein Plattenepithelkarzinom, das sich aus den Epithelzellen des Nasen-Rachen-Raums entwickelt und sich gemäß der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) in drei verschiedene Subtypen klassifizieren lässt: keratinisierende (WHO Typ I), gut differenzierte nicht-keratinisierende (WHO Typ II) und undifferenzierte Plattenepithelkarzinome (WHO Typ III) (7). In endemischen Gebieten machen nicht-keratinisierende Tumoren über 95 % der NPC-Fälle aus, während es in nicht-endemischen Gebieten ca. die Hälfte aller Fälle sind (7). Hingegen macht die undifferenzierte Form dort ca. 40 % bis 50 % der NPC-Fälle aus (31). Einen weiteren, seltenen Typ des NPC stellt das basaloide NPC dar (2).

### **Symptomatik und klinischer Verlauf**

Das NPC äußert sich klinisch meist durch unspezifische Symptome, wodurch die Erkrankung in ca. 43 % der Fälle zunächst fehldiagnostiziert wird. Als Folge daraus wird das NPC oft erst in fortgeschrittenen Stadien erkannt und behandelt (18). Nur 28 % der Patienten mit einem NPC werden in einem frühen Stadium (Stadium I oder II) diagnostiziert, während 70 % der Patienten bereits im Stadium III oder IV bei Diagnose sind (Abbildung 3-3) (32).

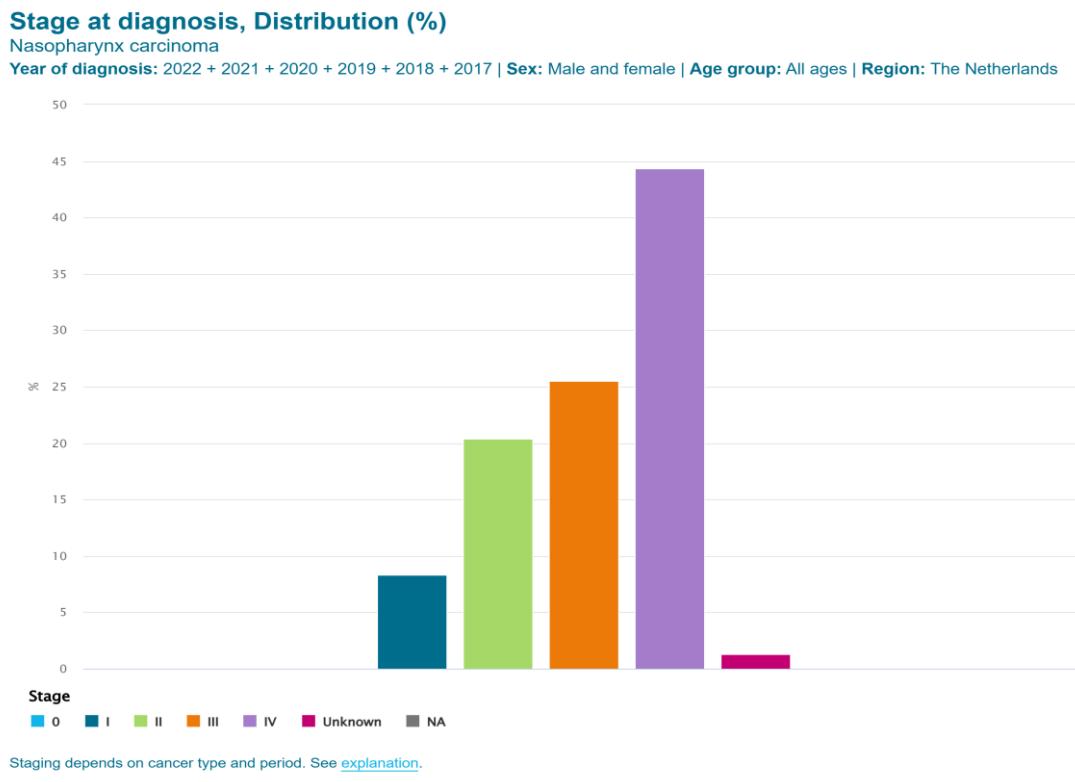


Abbildung 3-3: Verteilung der Stadien nach TNM-8 bei Diagnose, Niederlande 2017 bis 2022  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (32)

### *Erkrankungssymptomatik*

Patienten mit NPC entwickeln meist unspezifische Symptome, die sich je nach anatomischer Lage des Tumors unterscheiden können. Das häufigste Symptom, welches ca. 70 % der Patienten bei Erstdiagnose aufweisen, ist eine zervikale Schwellung durch Lymphknotenmetastasen (2). Weitere Symptome, die mit dem NPC in Verbindung gebracht werden, sind (33):

- Nasale Obstruktion
- Taubheitsgefühl im Gesicht
- Zervikale Adenopathie (bei etwa 75 % der Patienten vorhanden und häufig beidseitig und posterior)
- Halsschmerzen
- Vermindertes Hörvermögen
- Tinnitus
- Diplopie
- Kopfschmerz verursacht durch eine Hirnnervenfunktionsstörung
- Mittelohrentzündung
- Epistaxis

### **Therapiemaßnahmen in Deutschland**

In Deutschland gibt es keine Leitlinien zur Behandlungsempfehlung vom NPC. Die Onkopedia-Leitlinie der DGHO zu Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen schließt das NPC aus (4). Aufgrund des Fehlens deutscher Leitlinien für das NPC, werden im Folgenden die europäischen Therapieempfehlungen der ESMO und die internationale Leitlinie des NCCN herangezogen (8, 29, 34).

### **Internationale Therapieempfehlungen**

Die Therapiewahl hängt vom Stadium der Erkrankung ab (8, 29, 34). Um bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung eine optimale Behandlungsstrategie verfolgen zu können, sollte diese in einem multidisziplinären Team besprochen werden (8).

In den frühen Stadien I und II nach TNM-8 wird standardmäßig die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) empfohlen, oft ergänzt durch simultane Radiochemotherapie (Chemoradiotherapy, CRT) sowie Induktions- oder adjuvante Chemotherapie. Die IMRT hat sich als führender Therapiestandard etabliert, da sie die lokale Kontrolle verbessert und die Gefahr schwerer Spätfolgen reduziert (8, 29).

Für das fortgeschrittene Stadium III und IVA kommen vermehrt systemische Therapien zum Einsatz. Hier wird eine Kombination aus simultaner CRT und platinbasierter Chemotherapie als Standardtherapie empfohlen. Eine Induktionschemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin gefolgt von einer CRT verlängert das Gesamtüberleben sowie das rezidivfreie Überleben in Patienten mit fortgeschrittenem NPC im Vergleich zur alleinigen CRT (8, 29). Da das NPC häufig Fernmetastasen entwickelt, die der Hauptgrund für ein Therapieversagen oder den Tod sind, kommt der systemischen Therapie im fortgeschrittenen Stadium eine besondere Bedeutung zu (8). Die NCCN-Leitlinien empfehlen verschiedene Chemotherapiekombinationen, wobei eine Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin oder eine Kombination aus Docetaxel, Cisplatin und 5-Fluorouracil (5-FU) standardmäßig empfohlen wird, jedoch auch Alternativen zur Verfügung stehen (29).

Bei lokal rezidivierendem NPC kann eine kurative Therapie in Betracht gezogen werden. Die Therapieentscheidung erfolgt individuell unter Berücksichtigung des Tumorvolumens, der Lokalisation und des Ausmaßes des rezidivierenden Tumors, der vorherigen Behandlungen, des krankheitsfreien Intervalls, der Begleiterkrankungen und bestehender Organdysfunktionen, sowie des Risikos für Spätkomplikationen bei einer erneuten Strahlentherapie.

Die Therapieempfehlungen der ESMO für Patienten, die für eine Salvage-Operation oder erneute Bestrahlung geeignet sind, schließen eine Operation mit oder ohne IMRT oder eine IMRT mit oder ohne Chemotherapie ein.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet, erwachsene Patienten mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC, sind die Therapieziele palliativ ausgerichtet und liegen vor allem in der Symptomlinderung, der bestmöglichen Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, dem Tumoransprechen und der Überlebensverlängerung (35).

### *Palliative Erstlinientherapie*

Für Patienten mit r/m NPC, die nicht für eine Operation oder erneute Strahlentherapie geeignet sind bzw. ein neu diagnostiziertes metastasiertes NPC haben, wird standardmäßig eine Chemotherapie bestehend aus Gemcitabin und Cisplatin als Erstlinienbehandlung empfohlen, da diese das Gesamtüberleben verbessern kann (8, 29, 34). Die NCCN empfiehlt als gleichwertige Behandlung die Chemoimmuntherapie mit Gemcitabin und Cisplatin in Kombination mit Toripalimab (29). Diese wird von der ESMO ebenfalls empfohlen, jedoch nachrangig zur alleinigen Chemotherapie (8, 34). Eine weitere Behandlungsempfehlung der ESMO ist eine Chemoimmuntherapie bestehend aus Gemcitabin und Cisplatin in Kombination mit einem der Anti-Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1)-Antikörper Camrelizumab oder Toripalimab, gefolgt von einer Erhaltungssimmuntherapie mit Camrelizumab oder Toripalimab (8, 34). Die NCCN-Leitlinie empfiehlt ebenfalls eine Chemoimmuntherapie mit Gemcitabin und Cisplatin in Kombination mit Tislelizumab oder einem anderen PD-1-Inhibitor wie Pembrolizumab oder Nivolumab. Weitere Behandlungsempfehlungen sind eine Kombinationschemotherapie oder Einzelchemotherapie (29).

Patienten, die bei der Erstdiagnose bereits im metastasierten Stadium sind, wird als Erstlinienbehandlung zusätzlich zur Chemotherapie eine lokoregionäre Strahlentherapie empfohlen, was die lokoregionäre Kontrolle und das Gesamtüberleben verbessert (8, 29, 34). Die Behandlungsempfehlung der ESMO- und NCCN-Leitlinie für eine lokoregionäre Strahlentherapie hängt vom metastatischen Zustand, von dem Allgemeinzustand des Patienten und von Komorbiditäten ab, so dass der Einsatz dieser Therapieform sehr sorgfältig individuell abgewogen werden muss (8, 29, 34).

### *Palliative Zweitlinientherapie*

Bei Patienten mit r/m NPC, die nicht für eine kurative Behandlung in Frage kommen und bereits eine Erstlinienbehandlung erhalten haben, empfiehlt die ESMO als Zweitlinienbehandlung bevorzugt eine Immuntherapie (Nivolumab, Pembrolizumab oder Camrelizumab) oder eine Mono- oder Polychemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel, 5-FU, Capecitabin, Irinotecan, Vinorelbine, Ifosfamid, Doxorubicin, Oxaliplatin oder Cetuximab). Das Gesamtüberleben nach einer Zweitlinientherapie beträgt ungefähr fünf bis zwölf Monate (8, 34). Die NCCN empfiehlt bei Krankheitsprogression während oder nach einer platinhaltigen Therapie bevorzugt eine Immuntherapie mit Toripalimab. Alternativ können auch Tislelizumab oder Nivolumab (bei Vorbehandlung, rezidivierende oder metastasierende nicht-keratinisierende Erkrankung) oder Pembrolizumab (bei Vorbehandlung, Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1)-positive rezidivierende oder metastasierende Erkrankung) eingesetzt werden (29).

### *Prognose*

Im Jahr 2022 wurden weltweit etwa 74.000 Todesfälle durch das NPC verzeichnet (13). Von diesen Fällen waren 1.753 in der Europäischen Union (EU), worunter 191 Todesfälle in Deutschland waren (Abbildung 3-4) (36).

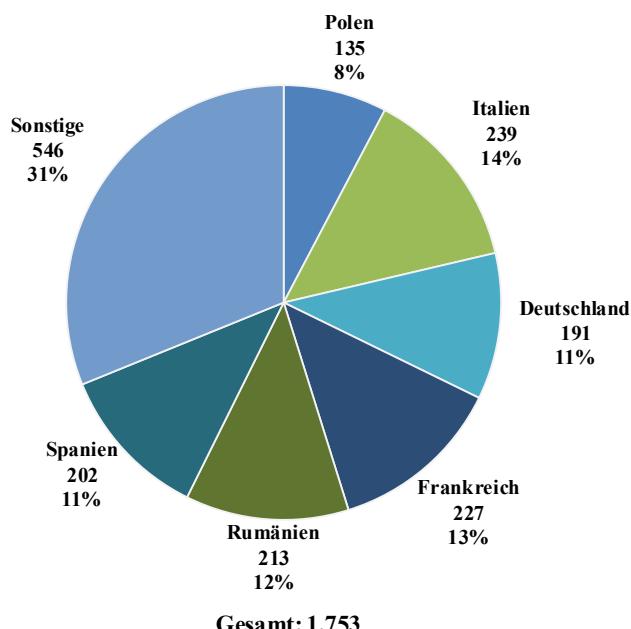


Abbildung 3-4: Geschlechtsunabhängige Mortalität (absolute Zahlen) des NPC in der EU im Jahr 2022 (Altersgruppe: 0 bis >85 Jahre)

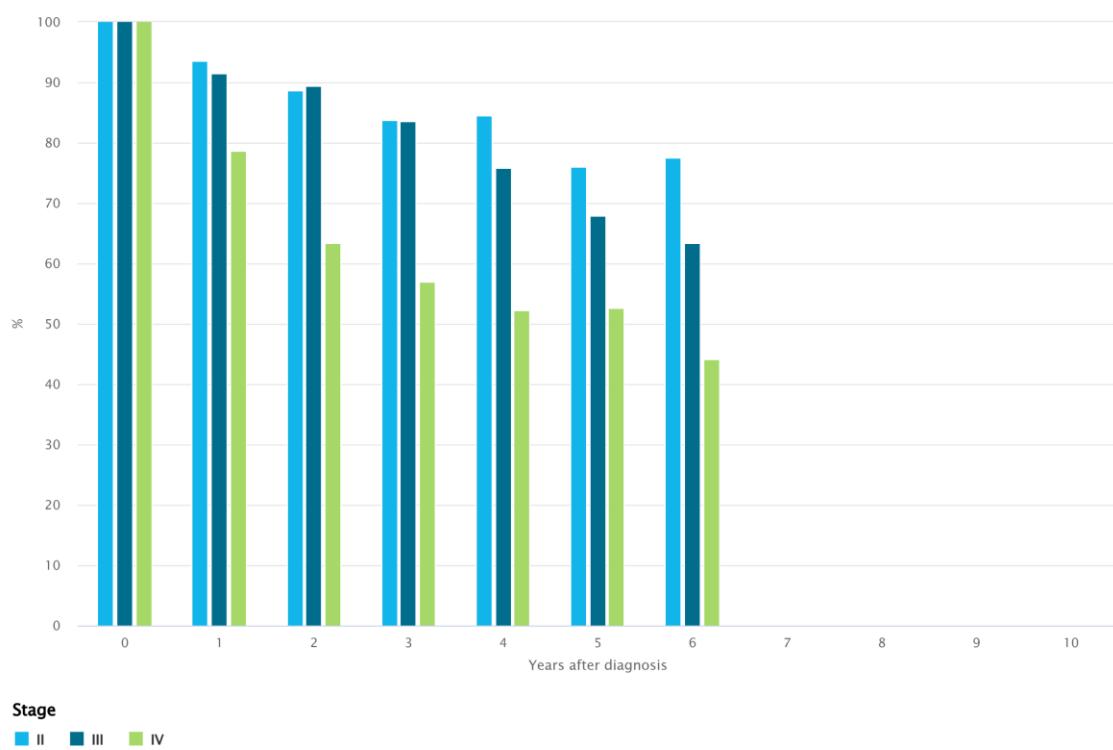
Quelle: modifiziert nach (36)

Die Prognose unterscheidet sich dabei in Abhängigkeit des NPC-Stadiums, des NPC-Subtyps sowie Alter und Geschlecht des Patienten. In Europa lag die 5-Jahres-Überlebensrate für die Jahre 2000 bis 2007 bei 49 % (8). Für Deutschland sind keine Angaben zur Überlebensrate spezifisch für NPC verfügbar, sondern nur für die übergeordnete Gruppe der Neoplasien der Mundhöhle und des Rachenraums (ICD-10 C00 bis C14). In den Niederlanden betrug die relative 5-Jahres-Überlebensrate für die Jahre 2017 bis 2021 76 % für Patienten mit einem NPC in Stadium II, 68 % für Patienten in Stadium III und 53 % für Patienten in Stadium IV (32). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate in den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA) betrug für die Jahre 2012 bis 2018 82 % für Patienten mit lokalen Tumoren, 72 % für Patienten mit regional metastasierten Tumoren und 49 % für Patienten mit Fernmetastasen. Für alle Stadien lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 63 % (37). Diese Daten veranschaulichen, dass die Überlebensaussicht vor allem für Patienten mit NPC im fortgeschrittenen Stadium IV mit und ohne Fernmetastasen gering ist und mit zunehmenden Jahren nach Diagnose weiter sinkt (Abbildung 3-5) (32, 37).

### Survival by year from diagnosis, Relative Survival

Nasopharynx carcinoma

Year of diagnosis: 2017-2021 (TNM 8th edition) | Sex: Male and female | Age group: All ages



- Age standardization is not applied. Age standardization is not applied when combining cancer types or selecting age groups or stages.
- Staging depends on cancer type and period. See [explanation](#).
- Some data points are missing due to logical reasons.

Source: NCR

Changed on: 27 January 2025

Abbildung 3-5: Geschlechts- und altersunabhängige relative Überlebensraten nach TNM-Stadien für das NPC, Niederlande 2017 bis 2021

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (32)

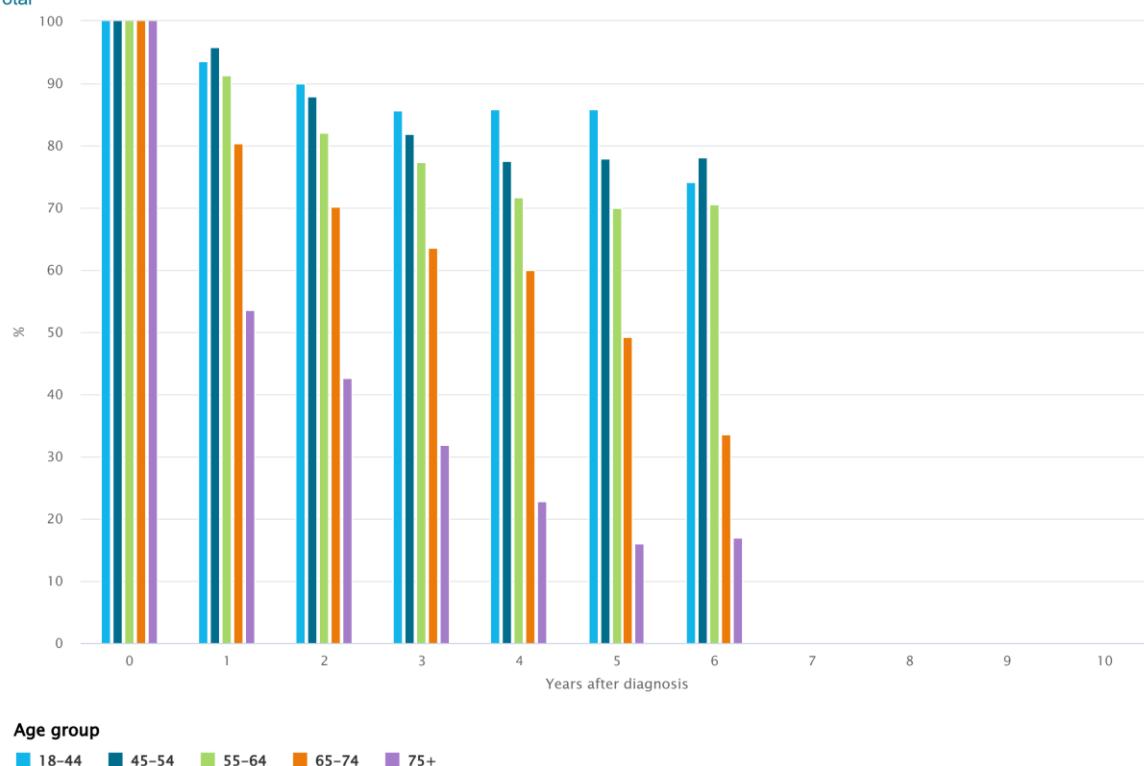
Neben dem Stadium ist auch der NPC-Subtyp für die Prognose des Patienten entscheidend. Die Sterblichkeit für nicht-keratinisierende Tumoren ist dabei signifikant höher als für undifferenzierte und keratinisierende Tumoren (38). Die Prognose ist des Weiteren abhängig vom Alter und Geschlecht der Patienten (8, 32, 39). Anhand niederländischer Krebsregisterdaten lässt sich erkennen, dass mit zunehmendem Alter die 5-Jahres-Überlebensraten von Patienten mit NPC sinken (18 bis 44 Jahre: 86 %, 45 bis 54 Jahre: 78 %, 55 bis 64 Jahre: 70 %, 65 bis 74 Jahre: 49 %, über 75 Jahre: 16 %, Abbildung 3-6). Des Weiteren war die 5-Jahres-Überlebensrate bei den Männern 62 %, während sie bei den Frauen 66 % betrug (Abbildung 3-7) (32).

### **Survival by year from diagnosis, Relative Survival**

Nasopharynx carcinoma

Year of diagnosis: 2017-2021 (TNM 8th edition) | Sex: Male and female | Stage:

Total



#### **Age group**

■ 18-44 ■ 45-54 ■ 55-64 ■ 65-74 ■ 75+

- Age standardization is not applied. Age standardization is not applied when combining cancer types or selecting age groups or stages.
- Some data points are missing due to logical reasons.

Source: NCR  
Changed on: 27 January 2025

Abbildung 3-6: Geschlechtsunabhängige relative Überlebensraten nach Altersgruppen für das NPC, Niederlande 2017 bis 2021

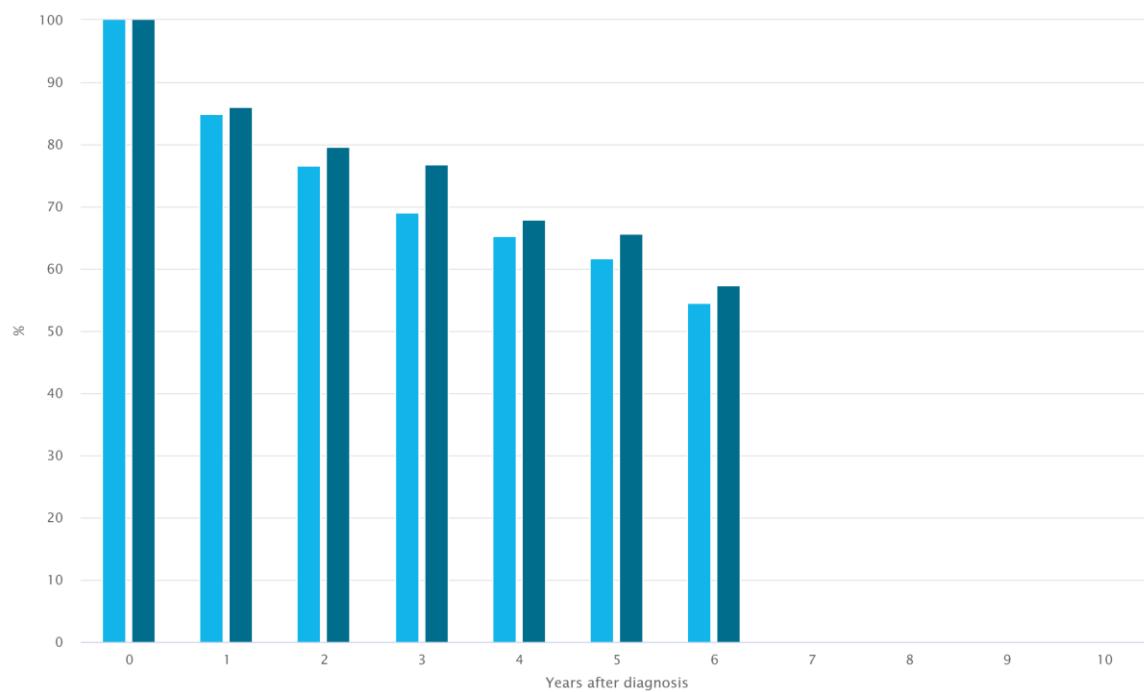
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (32)

### Survival by year from diagnosis, Relative Survival

Nasopharynx carcinoma

Year of diagnosis: 2017-2021 (TNM 8th edition) | Age group: All ages | Stage: Total



Sex  
■ Male ■ Female

- Age standardization is applied according to ICSS format.
- Some data points are missing due to logical reasons.

Source: NCR  
Changed on: 27 January 2025

Abbildung 3-7: Altersunabhängige relative Überlebensraten nach Geschlecht für das NPC, Niederlande 2017 bis 2021

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (32)

### Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Tislelizumab umfasst erwachsene Patienten mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC in der Erstlinienbehandlung. Das bedeutet, dass Patienten in der Zielpopulation bisher keine Vorbehandlung für das NPC (bei neu diagnostizierter metastasierter Erkrankung) bzw. keine Rezidivtherapie (bei rezidivierter Erkrankung) erhalten haben und nicht für eine (erneute) Strahlentherapie oder Operation geeignet sind, d. h. ausschließlich palliativ behandelt werden.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

#### Therapieziele

Das NPC ist in Deutschland und Europa eine seltene Erkrankung. In Deutschland lag die Inzidenz im Jahr 2021 bei 0,5 pro 100.000 Einwohner (40). Europaweit konnte im Jahr 2022 eine Inzidenz von 0,7 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner verzeichnet werden (16). Aufgrund der unspezifischen Symptome erfolgt die Diagnose oft erst in fortgeschrittenen Stadien und bis zu 58 % der Patienten entwickeln r/m Tumoren (18, 41). Die 5-Jahres-Überlebensrate wird von Faktoren wie dem Subtyp, Geschlecht und Alter beeinflusst und liegt in Europa bei 49 % (8). Besonders für ältere Patienten sowie für Patienten mit fortgeschrittener metastasierter Erkrankung ist die Prognose sehr schlecht (32). Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet sind nicht geeignet für kurativ ausgerichtete Therapieoptionen und haben keine Aussicht auf Heilung. Daher stehen für diese Patientenpopulation vor allem palliative Therapieoptionen zur Verfügung.

Gemäß der europäischen ESMO- und der amerikanischen NCCN-Leitlinien stehen für Patienten mit nicht kurativ therapierbarem r/m NPC in der palliativen Behandlung standardmäßig die Chemotherapie aus Gemcitabin und Cisplatin sowie eine Chemoimmuntherapie mit dem Anti-PD-1-Antikörper Toripalimab in Kombination mit Chemotherapie zu Verfügung (8, 29, 34). Patienten, die eine palliative Therapie erhalten, haben eine unheilbare, weit fortgeschrittene Erkrankung mit begrenzter Lebenserwartung. Die Verlängerung der Lebenszeit sowie die bestmögliche Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stehen neben der Reduktion und Vermeidung von Symptomen in der palliativen Therapie im Vordergrund. Ein gutes Verträglichkeitsprofil stellt ebenso einen wichtigen Aspekt der palliativen Behandlung dar. Neben der medikamentösen Behandlung sollten im Rahmen eines palliativen Therapieansatzes zusätzlich psychische und soziale Beeinträchtigungen behandelt werden. Mithilfe interdisziplinärer palliativer Therapiekonzepte kann nicht nur ein Zugewinn an Lebenszeit, z. B. durch eine spätere Krankheitsprogression, erzielt, sondern auch die Lebensqualität verbessert werden (35). Therapiebegleitende Nebenwirkungen, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität maßgeblich beeinflussen, haben in der palliativen Behandlung eine große Bedeutung. Daher sollten innovative Therapieoptionen neben einer Verlängerung des Überlebens und des progressionsfreien Überlebens auch ein sicheres und verträgliches Nebenwirkungsprofil aufweisen.

## Therapieempfehlungen und therapeutischer Bedarf

Für die Therapie des NPC gibt es gegenwärtig keine krankheitsspezifischen deutschen Leitlinien. Zudem beinhaltet die deutsche Leitlinie der DGHO zur Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren das NPC nicht (4). Somit sind aktuell keine nationalen Therapieempfehlungen vorhanden.

### ***Therapeutischer Bedarf im Anwendungsgebiet***

Der Leidensdruck von Patienten mit NPC ist groß, da die Erkrankung oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird, was eine schlechte Prognose zur Folge hat. Zudem führen die unspezifischen Symptome, wie z. B. Kopfschmerzen, nasale Obstruktion oder okuläre Symptome, oftmals zu Fehldiagnosen, was zu einer verzögerten Behandlung führt (18). Zwar gibt es keine deutschen Leitlinien zur Behandlung des NPC, jedoch stehen europäische und internationale Leitlinien wie die der ESMO (8, 34) und NCCN (29) zur Verfügung. Basierend auf diesen Leitlinien ist die Behandlung des NPC abhängig von dem jeweiligen Stadium des Tumors (8, 29, 34). Beim lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen NPC sind Strahlentherapie, CRT, Induktionschemotherapie mit anschließender CRT oder CRT mit adjuvanter Chemotherapie die bevorzugte Primärtherapie (8, 29, 34). Auch wenn die CRT die bisher erfolgversprechendste Therapie für das NPC darstellt, scheitert die Therapie bei 20 % bis 30 % der Patienten mit fortgeschrittenem NPC aufgrund der Entwicklung eines Rezidivs oder der Bildung von Fernmetastasen (42). Ein Rezidiv tritt dabei in 50 % bis 60 % der Fälle innerhalb von 24 Monaten nach der initialen Therapie auf, jedoch sind auch spätere Rezidive im NPC nicht selten (43). Weiterhin werden viele Patienten mit NPC erst im metastasierten Stadium diagnostiziert (32).

Immuntherapeutische Ansätze mit PD-1-Inhibitoren werden seit 2017 im Anwendungsgebiet der Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome, das dem NPC übergeordnet ist, angewandt (44). Als Therapieoptionen sind in der EU Tislelizumab, Nivolumab, Pembrolizumab sowie Toripalimab zugelassen (1, 45-47). Zusammen mit Camrelizumab sind die oben genannten Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) Bestandteil der europäischen und amerikanischen Leitlinienempfehlungen für das NPC (8, 29, 34). Die Bandbreite der verfügbaren Immuntherapeutika speziell für die Erstlinienbehandlung des r/m NPC ist jedoch begrenzt. Das NPC und Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome stellen klar voneinander abzugrenzende Entitäten dar, die sich sowohl in ihrer Ätiologie als auch in ihrer Pathogenese und klinischen Präsentation unterscheiden. Sowohl Nivolumab als auch Pembrolizumab sind nur für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren zugelassen und werden von den internationalen Leitlinien nur nachrangig für die Erstlinientherapie des NPC empfohlen (45, 46). Insbesondere fehlt die Evidenz zur Wirksamkeit von Nivolumab und Pembrolizumab im NPC, da Patienten mit NPC in den Zulassungsstudien nicht eingeschlossen waren. Camrelizumab ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht für NPC in der EU zugelassen. Toripalimab steht zum Zeitpunkt der Dossiererstellung trotz erfolgter Zulassung noch nicht auf dem deutschen Markt zur Verfügung (47).

Tislelizumab (Tevimbra<sup>®</sup>) in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin wird angewendet zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC (1). Gemäß den Empfehlungen der ESMO- und NCCN-Leitlinien ist die Behandlung des r/m NPC palliativ ausgerichtet und beide Leitlinien empfehlen eine Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin für Patienten, für die eine Operation oder Strahlentherapie nicht in Betracht kommen. Außerdem wird von beiden Leitlinien eine Chemoimmuntherapie bestehend aus Gemcitabin und Cisplatin in Kombination mit einem Anti-PD-1-Antikörper (ESMO: Camrelizumab, Toripalimab; NCCN: Toripalimab, Pembrolizumab, Nivolumab, Tislelizumab) für die Erstlinienbehandlung empfohlen (29, 34). Da die Prognose für das r/m NPC auch mit der empfohlenen Chemotherapie aus Gemcitabin und Cisplatin nach wie vor schlecht bleibt, stellt die kombinierte Chemoimmuntherapie eine vielversprechende weitere Behandlungsoption dar (29, 34, 48, 49).

Die Behandlung des NPC mithilfe von ICI gewinnt zunehmend an Bedeutung im deutschen Versorgungsalltag. Die Bandbreite der verfügbaren Immuntherapeutika speziell für die Erstlinienbehandlung des r/m NPC ist jedoch begrenzt. Nivolumab ist nicht für die Erstlinientherapie zugelassen. Pembrolizumab steht als Monotherapie oder in Kombination mit Cisplatin und 5-FU nur für Patienten mit PD-L1-exprimierenden Kopf-Hals-Tumoren zur Verfügung, wird in dieser Kombination jedoch nicht von den internationalen Leitlinien für die Therapie des NPC empfohlen (29, 34). Zudem fehlt die Evidenz zur Wirksamkeit von Nivolumab und Pembrolizumab im NPC, da Patienten mit NPC in den Zulassungsstudien nicht eingeschlossen waren (45, 46). Das NPC und Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome stellen jedoch klar voneinander abzugrenzende Entitäten dar, die sich sowohl in ihrer Ätiologie als auch in ihrer Pathogenese und klinischen Präsentation unterscheiden (4, 5). Camrelizumab ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht für NPC in der EU zugelassen. Toripalimab ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung trotz erfolgter Zulassung noch nicht auf dem deutschen Markt erhältlich und steht Patienten in Deutschland nicht zur Verfügung.

Entsprechend besteht ein hoher Bedarf an wirksamen und sicheren Arzneimitteln zur Behandlung des r/m NPC. Wirkstoffe wie Tislelizumab können einen wichtigen Beitrag zur Behandlung der Patienten in dieser Indikation leisten und die Überlebensaussichten dieser Patienten verbessern.

## Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Tislelizumab

Betrachtet man die Therapieempfehlungen von Patienten mit r/m NPC auf internationaler Ebene, so werden nur wenige Behandlungsoptionen aufgeführt (8, 29, 34). Eine deutsche Leitlinie zur Behandlung des NPC gibt es derzeit nicht. Mit der europäischen Zulassung von Toripalimab im Jahr 2024 stehen erstmals immunonkologische Therapieansätze zur Erstlinienbehandlung des r/m NPC zur Verfügung, jedoch ist Toripalimab zum Zeitpunkt der Dossiererstellung in Deutschland nicht erhältlich (47). Im Anwendungsgebiet der Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome sind immuntherapeutische Ansätze in Europa seit 2017 zugelassen (44). Im Gegensatz zu konventionellen systemischen Chemotherapien, die ihre Wirkung unmittelbar auf die Krebszellen ausüben, (re-)aktivieren immunonkologische Therapieansätze die natürlichen Fähigkeiten des körpereigenen Immunsystems, die Tumorzellen zu erkennen und zu zerstören (50, 51). Wie in Modul 2 B beschrieben, löst die PD-L1-Expression maligner Tumoren eine sogenannte „Immunbremse“ aus, die die Antitumoraktivität hemmt und damit das Tumorwachstum begünstigt. PD-1-Inhibitoren lösen diese „Immunbremse“, so dass T-Zellen ihre Fähigkeit, an Tumorantigene auf Tumorzellen zu binden und diese zu eliminieren, aufrechterhalten können (52-54).

Tislelizumab weist gegenüber den etablierten PD-1-Inhibitoren wie Pembrolizumab und Nivolumab einige Unterscheidungsmerkmale auf. Dazu zählt die modifizierte Region des kristallisierbaren Fragments (Fragment, Crystallizable, Fc) von Tislelizumab, welche in präklinischen Studien zu einer verminderten antikörperabhängigen zellvermittelten Phagozytose der T-Zellen führte (55-57). Zudem konnte in strukturbiologischen Analysen mit über 80 % eine vergleichsweise größere Überlagerung der Bindungsfläche von Tislelizumab mit dem PD-1-Rezeptor als bei anderen PD-1-Inhibitoren beobachtet werden, die auf eine maximale sterische Hinderung der PD-1/PD-L1-Interaktion hinweist (58). Darüber hinaus verfügt Tislelizumab im Vergleich zu Pembrolizumab und Nivolumab über eine niedrigere Dissoziationsrate (58).

Die Phase-III-Studie RATIONALE 309 verdeutlicht die hohe Wirksamkeit und das gut handhabbare Sicherheitsprofil von Tislelizumab (59). Das Ziel der Studie RATIONALE 309 war es, die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zur Gabe eines Placebos in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin in der Erstlinientherapie des r/m NPC bei erwachsenen Patienten zu untersuchen (59). In der Studie konnte gezeigt werden, dass das mediane Gesamtüberleben der Patienten unter Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin um 13,5 Monate gegenüber einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin verlängert werden konnte (45,3 Monate versus 31,8 Monate) (siehe Modul 4 B, Anhang 4-G). Für das progressionsfreie Überleben konnte ebenfalls eine Verlängerung um 2,2 Monate zugunsten der Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gegenüber Placebo in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gezeigt werden (Median: 9,6 Monate versus 7,4 Monate), was sich in einem statistisch signifikanten Vorteil äußerte (Hazard Ratio (HR) [95%-KI]: 0,528 [0,394; 0,708]; p < 0,0001) (siehe Modul 4 B, Anhang 4-G).

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass unter der Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin die objektive Ansprechraten erhöht ist. So lag die objektive Ansprechraten bei Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin mit 68,7 % statistisch signifikant höher als bei Behandlung mit Placebo in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin mit 55,3 % (Relatives Risiko (RR) [95%-KI]: 1,243 [1,026; 1,505]; p = 0,0246) (siehe Modul 4 B, Anhang 4-G).

Die Studie RATIONALE 309 verdeutlicht weiterhin eine gute Verträglichkeit von Tislelizumab (59, 60) (siehe Modul 4 B, Anhang 4-G). Es zeigte sich ein vergleichbares Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) in beiden Studienarmen und es wurde das für Tislelizumab bekannte Sicherheitsprofil beobachtet. Auch die Ergebnisse zur Erhebung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität spiegeln die gute Verträglichkeit wider. Anhand der Fragebögen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) und des entsprechenden Head and Neck-35 Moduls (EORTC QLQ-H&N35) konnte eine vergleichbare Lebensqualität und Symptomatik zwischen den beiden Studienarmen gezeigt werden. (60) (siehe Modul 4 B, Anhang 4-G).

Eine Meta-Analyse verdeutlichte zudem, dass Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Toripalimab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin ein längeres progressionsfreies Überleben, eine niedrigere 1-Jahres-Progressionsrate sowie ein erhöhtes objektives Ansprechen aufweist (61).

Diese Ergebnisse belegen die bessere Wirksamkeit einer Behandlung mit Tislelizumab gegenüber einer alleinigen chemotherapeutischen Behandlung. Die Vermeidung oder Reduktion von Nebenwirkungen ist für Patienten von großer Bedeutung. Durch die Behandlung mit Tislelizumab zusätzlich zu Gemcitabin und Cisplatin sind die Patienten einem potenziell höheren Risiko für Nebenwirkungen ausgesetzt. Die Ergebnisse der Studie RATIONALE 309 zeigen eine vergleichbare Verträglichkeit für die Therapie mit Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gegenüber einer alleinigen Chemotherapie. Damit kann Tislelizumab wichtige Ziele der palliativen Behandlung für Patienten mit r/m NPC decken: ein klinisch bedeutsames und signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben, ein signifikant höheres Therapieansprechen, die Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie ein gut handhabbares Verträglichkeitsprofil.

Mit dem Anti-PD-1-Antikörper Tislelizumab steht somit eine neue effektive Therapieoption mit vorteilhaftem Nebenwirkungsprofil zur Verfügung, die das Therapiespektrum der Immunonkologika erweitert und erstmals eine spezifische Therapie für die Behandlung des r/m NPC auf dem deutschen Markt darstellt.

### 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 Robert Koch-Institut (RKI) auf Bundesebene zusammengeführt. Epidemiologische Maßzahlen werden in den Datenbanken des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) nach ICD-10 zur Verfügung gestellt. Bundesweite Daten zum r/m NPC liegen für Deutschland nicht vor. Deshalb beziehen sich die weiteren Darstellungen zur Inzidenz und Prävalenz auf alle malignen Neubildungen des Nasopharynx (ICD-10 C11), welche das NPC in der Gesamtheit einschließen. Hierbei wird als Quelle auf die Datenbank des ZfKD am RKI zurückgegriffen (62). Basierend auf der Datenbank des ZfKD liegen derzeit Zahlen zur Inzidenz bis einschließlich 2022 vor (Stand der Datenbank: 05.09.2025). 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 (62). 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. Es wurden keine weiteren, nicht in der ZfKD-Datenbank enthaltenen Daten, aus der aktuellen Publikation des RKI aus dem Jahr 2023 herangezogen, da hier keine spezifischen Daten für das NPC vorliegen, sondern die Daten für die Krebserkrankungen der Mundhöhle und des Rachenraums (ICD-10 C00 bis C14) zusammengefasst wurden (3). Dies trifft auch für die Angaben zur Prävalenz des NPC zu. Aus diesem Grund werden für die Prävalenz Angaben für Deutschland von der Internationalen Agentur für Krebsforschung (International Agency for Research on Cancer, IARC) der WHO (Global Cancer Observatory, 2022) sowie Verlaufsdaten aus dem kanadischen Krebsregister (ohne Quebec, 2013 bis 2018) (63) und dem niederländischen Krebsregister (2017 bis 2022) herangezogen (40, 64). Da die Prävalenz-Daten für die Jahre 2023 und 2024 des niederländischen Krebsregisters als vorläufig angegeben wurden, werden zur Prognose der 5-Jahres-Prävalenz nur die Daten bis 2022 herangezogen (32).

## Inzidenz der Erkrankung

Das NPC gehört in Deutschland zu den seltenen malignen Erkrankungen. Hierzulande machen Krebserkrankungen des Nasopharynx etwa 2,4 % der Kopf-Hals-Tumoren (ICD-10 C00 bis C14, C32) aus (6). Im Jahr 2021 erkrankten in Deutschland gemäß ZfKD-Datenbankabfrage insgesamt 403 Personen an einer malignen Neubildung des Nasopharynx (ICD-10 C11). Darunter befanden sich 108 Frauen und 295 Männer (Tabelle 3-3) (40). Demnach erkrankten im Jahr 2021 Männer ca. dreimal häufiger als Frauen an einer malignen Neubildung des Nasopharynx.

Tabelle 3-3: Inzidenz einer malignen Neubildung des Nasopharynx (ICD-10 C11) in Deutschland

Jahr	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Inzidenz, rohe Rate pro 1000.000 Einwohner							
Frauen	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Männer	0,8	0,7	0,7	0,7	0,8	0,7	0,7
Gesamt	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Inzidenz, Fallzahlen							
Frauen	101	108	135	114	116	117	<b>108</b>
Männer	320	275	295	286	316	284	<b>295</b>
Gesamt	421	383	430	400	432	401	<b>403</b>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							
Quelle: (40)							

Das NPC tritt in nicht-endemischen Gebieten sowohl bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen sowie ab dem 65. Lebensjahr auf. In endemischen Gebieten ist vor allem die Altersgruppe zwischen dem 40. und 59. Lebensjahr betroffen (8). Insgesamt handelt es sich beim NPC um eine Erkrankung, die vornehmlich in der älteren Bevölkerung diagnostiziert wird.

## Prävalenz der Erkrankung

Im Jahr 2022 lag die 5-Jahres-Prävalenz in Deutschland (Altersgruppe: 15 bis >85 Jahre) bei insgesamt 1.573 Fällen (467 Frauen und 1.106 Männer) (65). Für die Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz über die Jahre sind keine Daten für Deutschland verfügbar, so dass die durchschnittlichen Wachstumsraten der 5-Jahres-Prävalenz einer malignen Neubildung des Nasopharynx anhand der Daten aus dem kanadischen (2013 bis 2018) und niederländischen (2014 bis 2022) Krebsregister ermittelt wurden. Im Jahr 2018 lagen die Fallzahlen gemäß des kanadischen Krebsregisters bei insgesamt 840 Fällen (245 Frauen und 595 Männer) (63). Das niederländische Krebsregister verzeichnete für das Jahr 2022 insgesamt 262 Fälle (90 Frauen und 172 Männer) (40, 64). In Tabelle 3-4 sind die Fallzahlen für beide Register der zum jeweiligen Stichtag lebenden Personen angegeben, die innerhalb der fünf vorangegangenen Jahren an einem malignen Tumor des Nasopharynx erkrankt sind.

Tabelle 3-4: 5-Jahres-Prävalenz einer malignen Neubildung des Nasopharynx (ICD-10 C11)

<b>Prävalenz, durchschnittliche 5-Jahres-Wachstumsrate (in Prozent)</b>									
Kanadisches Krebsregister (basierend auf den Jahren 2013 – 2018)									
Frauen	0,41								
Männer	2,34								
Gesamt	1,76								
Niederländisches Krebsregister (basierend auf den Jahren 2017 – 2022)									
Frauen	4,28								
Männer	-1,87								
Gesamt	0,00								
<b>Prävalenz, Fallzahlen</b>									
<b>Jahr</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>
Kanadisches Krebsregister									
Frauen	240	235	240	240	230	<b>245</b>	-	-	-
Männer	530	525	515	540	550	<b>595</b>	-	-	-
Gesamt	770	760	750	780	785	<b>840</b>	-	-	-
Niederländisches Krebsregister									
Frauen	-	77	81	78	73	88	104	95	100
Männer	-	171	190	201	189	187	191	179	170
Gesamt	-	248	271	279	262	275	295	274	270
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert									
Quelle: (40)									

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	
Tislelizumab	Erwachsene mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC in der Erstlinienbehandlung	77 – 133	68 – 119
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert			
Quelle: (40)			

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 Gemcitabin und Cisplatin wird angewendet zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC (1). Für dieses Anwendungsgebiet stehen keine globalen spezifischen epidemiologischen Daten zur Verfügung. Zur Berechnung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet wird daher ein epidemiologisches Modell auf Basis der Inzidenz einer malignen Neubildung des Nasopharynx erstellt.

Dieses Vorgehen eignet sich für das vorliegende Anwendungsgebiet, da es sich um Patienten mit raschem und aggressivem Krankheitsverlauf und eher kurzer Überlebenszeit handelt. Die Zielpopulation von Tislelizumab wird ausgehend von der Anzahl der Patienten mit NPC schrittweise anhand verschiedener Quellen unter Berücksichtigung der Anwendungskriterien berechnet (Abbildung 3-8) (40).

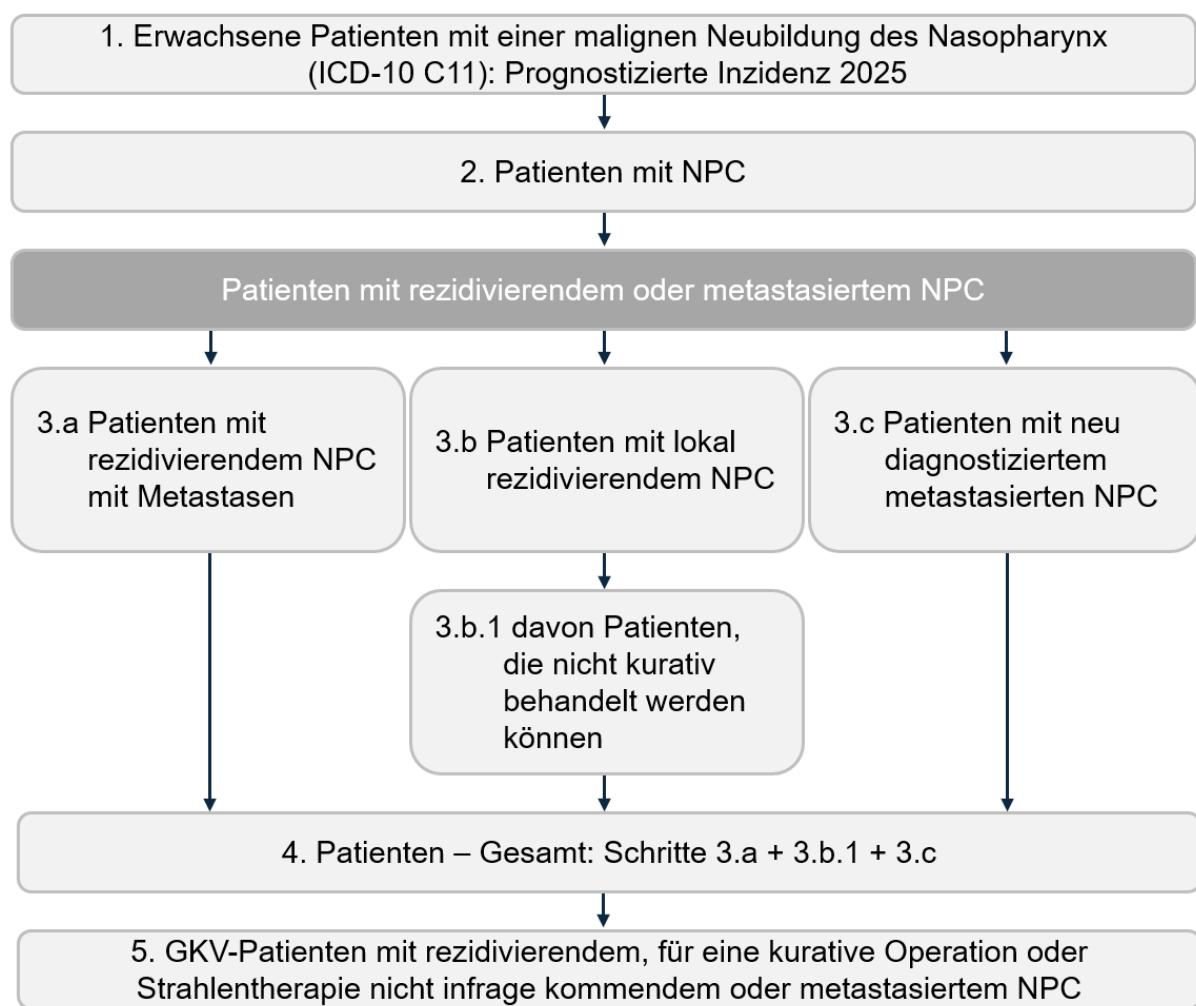


Abbildung 3-8: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation

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 – NPC 1L*“ zu entnehmen, in welchem weiterhin die zugehörigen Seitenzahlen der verwendeten Quellen aufgeführt sind (40).

### **Schritt 1: Erwachsene Patienten mit einer malignen Neubildung des Nasopharynx (ICD-10 C11)**

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 einer Neoplasie des Nasopharynx (ICD-10 C11) von **420 Patienten** zugrunde gelegt (Tabelle 3-7).

Die Prävalenz wird an dieser Stelle nicht berücksichtigt, da sie als ungenau erachtet wird. Die Prognose der Prävalenz basiert aufgrund fehlender Verlaufsdaten aus Deutschland auf den Wachstumsraten des kanadischen und des niederländischen Krebsregisters und ist damit mit Unsicherheiten behaftet. Bei Verwendung der Prävalenz liegen zudem keine näheren Informationen (z. B. zur Vortherapie) vor, die die Eignung der Patienten für das Anwendungsgebiet von Tislelizumab sicherstellen. Demnach würde die Hinzunahme der Prävalenz zu einer relevanten Überschätzung der Patienten mit NPC führen. Die Inzidenz wird als verlässlicheres Maß angesehen. Da ein gewisser Anteil prävalenter Patienten bei diesem Vorgehen möglicherweise unberücksichtigt bleibt, ist in diesem Schritt mit einer geringen Unterschätzung der Patientenpopulation zu rechnen.

### **Schritt 2: Patienten mit NPC**

Die malignen Neubildungen des Nasopharynx umfassen neben dem NPC auch andere Neubildungen wie Lymphome, Speicheldrüsentumoren, Melanome und einige seltene Sarkome (11). Der Anteil an Patienten mit einer malignen Neubildung des Nasopharynx, die mit einem NPC diagnostiziert werden, beträgt 70 % (10, 11). Nach Einberechnen dieses Anteilswerts auf Schritt 1 ergeben sich **294 Patienten** mit einem NPC.

### **Patienten mit rezidivierendem oder metastasiertem NPC**

Das Anwendungsgebiet von Tislelizumab umfasst Patienten, die mit einem rezidivierenden oder metastasierten NPC diagnostiziert werden. Darunter fallen Patienten mit einem Rezidiv mit Metastasen, sowie Patienten mit einem Lokalrezidiv, welche nicht kurativ durch eine Operation oder Radiotherapie behandelt werden können. Darüber hinaus fallen auch Patienten mit neu diagnostiziertem metastasiertem NPC in das Anwendungsgebiet von Tislelizumab. Daher werden – wie in Abbildung 3-8 veranschaulicht – alle drei Patientengruppen in den Schritten 3.a, 3.b.1 und 3.c separat hergeleitet und anschließend in Schritt 4 zu *Patienten – Gesamt* addiert. Der nachfolgend beschriebene Schritt 5 umfasst dabei die Patienten mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

### **Schritt 3.a: Patienten mit rezidivierendem NPC mit Metastasen**

Patienten mit einem rezidierten NPC mit Metastasen sind nicht für kurative Therapieansätze geeignet und damit Teil des Anwendungsgebiets von Tislelizumab. Um den Anteil an Patienten mit rezidivierendem NPC mit Metastasen zu ermitteln wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. In einer Übersichtsarbeit von Lee et al. wird der Anteil an Patienten in retrospektiven Studien, die nach einer kurativen Strahlentherapie ein Rezidiv mit Fernmetastasen entwickeln, mit 15 % bis 30 % beziffert (49). In einer retrospektiven Studie von Chen et al. wurde über eine Nachbeobachtungsdauer von zehn Jahren bei 16 % der Patienten, welche bei der Erstdiagnose ein nicht metastasiertes NPC hatten, ein Rezidiv mit Fernmetastasen beobachtet (42). In dem Übersichtsartikel von Juarez-Vignon Whaley et al. wird der Anteil an Patienten, die ein r/m NPC entwickeln, mit 30 % angegeben (66). Insgesamt beläuft sich die Spanne auf 15 % bis 30 % bei Patienten, die ein Rezidiv mit Metastasen entwickeln. Wendet man diesen Anteil auf die Patientenzahl aus Schritt 2 an, ergibt sich eine Spanne von **44 bis 88 Patienten**.

Eine Limitation der hier verwendeten Schätzung ist, dass auch Patienten mit einem metastasierten rezidierten NPC in seltenen Fällen für eine kurative Therapie geeignet sein können, z. B. wenn sie nur vereinzelte Metastasen und eine geringe Ausdehnung des Primärtumors aufweisen (8, 34). Ein weiterer limitierender Faktor ist die über die retrospektiven Studien nicht einheitliche Beobachtungsdauer und der unterschiedliche Beobachtungszeitraum der Studien, so dass die Therapielandschaft für das neu diagnostizierte NPC und die damit einhergehende Remissionsdauer sich zwischen den Studien sowie im Vergleich zur Therapielandschaft heute unterscheiden können. Insgesamt ist die angegebene Anzahl der Patienten mit rezidivierendem NPC mit Metastasen mit Unsicherheiten behaftet, stellt jedoch aufgrund des Mangels öffentlich verfügbarer Angaben die bestmögliche Annäherung dar.

### **Schritt 3.b und 3.b.1: Patienten mit lokal rezidivierendem NPC ohne kurative Behandlung**

Zudem müssen Patienten berücksichtigt werden, welche ein lokal rezidivierendes NPC entwickeln und nicht kurativ behandelt werden können. Die Übersichtsarbeit von Lee et al. gibt einen Anteilswert von 5 % bis 15 % für Patienten, die ein lokal rezidivierendes NPC entwickeln an (49). Bei Anwendung dieses Anteils auf die Patientenzahl aus Schritt 2 ergeben sich eine Spanne von 15 bis 44 Patienten (Schritt 3.b). Von diesen Patienten sind nicht alle kurativ behandelbar. Li et al. gibt einen Anteilswert von 78 % an für Patienten mit Lokalrezidiv, die für einen kurativen Therapieansatz wie eine Operation oder erneute Strahlentherapie (mit oder ohne Chemotherapie) geeignet sind (43). Demnach sind 22 % der Patienten mit lokal rezidiviertem NPC nicht für eine kurative Behandlung geeignet. Wendet man diesen Wert auf die Patienten mit lokal rezidiviertem NPC an, ergibt sich eine Spanne von **3 bis 10 Patienten** (Schritt 3.b.1).

Auch diese Schätzung ist mit einer Unsicherheit behaftet, da die Angaben aus retrospektiven Studien mit unterschiedlicher Beobachtungsdauer und -zeitraum stammen, deren Aussagesicherheit limitiert ist.

### **Schritt 3.c: Patienten mit neu diagnostiziertem metastasierten NPC**

Für die Berechnung der Patienten mit neu diagnostiziertem metastasierten NPC wurde der entsprechende Anteil ebenfalls mittels Literaturrecherche ermittelt. In einem Übersichtsartikel von Chen et al. wird der Anteil an Patienten mit Fernmetastasen bei der Erstdiagnose mit 10 % angegeben (67). Aus einer Studie von Zhang et al. mit neu diagnostizierten Patienten mit unterschiedlichen Primärtumoren lässt sich ein Anteil von 12 % an Patienten mit neu diagnostiziertem NPC mit Fernmetastasen ableiten (68). Entsprechend ergibt sich eine Spanne von 10 % bis 12 %. Basierend auf der Patientenzahl aus Schritt 2 ergibt sich somit eine Anzahl von **29 bis 35 Patienten**.

Bei der Schätzung der Anzahl der Patienten mit neu diagnostiziertem metastasierten NPC bestehen Limitationen. So können einzelne kleine metastatische Läsionen in seltenen Fällen kurativ behandelt werden, wobei auch hier patientenindividuelle Faktoren eine Rolle spielen (8, 34). Die Verfügbarkeit und Qualität der Evidenz stellt ebenfalls eine Limitierung dar, so dass die angegebene Anzahl der Patienten mit neu diagnostiziertem metastasierten NPC insgesamt mit Unsicherheiten behaftet ist.

#### **Patienten – Gesamt**

Vor Anwendung des Schritts 5, welcher den Anteil innerhalb der GKV berücksichtigt, werden die Patienten mit rezidivierendem NPC mit Metastasen (Schritt 3.a), einem lokal rezidivierenden NPC ohne kurative Behandlung (Schritt 3.b.1) und die Patienten mit neu diagnostiziertem metastasierten NPC (Schritt 3.c) in Schritt 4 zunächst zusammengeführt.

### **Schritt 4: Patienten – Gesamt**

Das Anwendungsgebiet von Tislelizumab schließt sowohl Patienten mit einem rezidierten NPC, die nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie geeignet sind, als auch Patienten mit neu diagnostiziertem metastasierten NPC ein. Somit wird die Summe aus den Schritten 3.a bis 3.c herangezogen. Daraus ergibt sich eine Spanne von **77 bis 133 Patienten**, die den weiteren Berechnungsschritten zugrunde gelegt werden.

### **Schritt 5: GKV-Patienten mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC**

Für die Bestimmung der Zielpopulation sind ausschließlich Patienten, die in der GKV versichert sind, zu berücksichtigen. Für die Anzahl der GKV-Versicherten wurden die aktuellen Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) (Stichtag: 01. Juli 2025) sowie die aktuellsten Angaben zur Gesamtbevölkerung Deutschlands vom Statistischen Bundesamt (Destatis) (Stichtag: 30. März 2025) herangezogen (69, 70). Bei 74.535.371 gesetzlich Versicherten und einem Bevölkerungsstand von 83.517.030 Personen ergibt sich ein Anteil von 89,2 % Personen in der GKV. Unter Anwendung des Anteils von 89,2 % GKV-Versicherten resultiert eine Spanne von **68 bis 119 GKV-Patienten**, die in das Anwendungsgebiet von Tislelizumab fallen.

## Herleitung der Zielpopulation

Ausgehend von den oben berechneten Anteilen wird in Tabelle 3-6 schrittweise die Anzahl der Patienten bzw. die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation zusammengefasst.

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

Schritt	Anteil	Anzahl Patienten
1. Erwachsene Patienten mit einer malignen Neubildung des Nasopharynx (ICD-10 C11): Prognostizierte Inzidenz für 2025	100 %	420
2. Patienten mit NPC	70 %	294
Patienten mit rezidivierendem oder metastasiertem NPC		
3.a Patienten mit rezidivierendem NPC mit Metastasen	15 % – 30 %	44 – 88
3.b Patienten mit lokal rezidivierendem NPC	5 % – 15 %	15 – 44
3.b.1 Patienten, die nicht kurativ behandelt werden können	22 %	3 – 10
3.c Patienten mit neu diagnostiziertem metastasiertem NPC	10 % – 12 %	29 – 35
Patienten – Gesamt		
4. Patienten – Gesamt	Schritt 3.a + 3.b + 3.c	77 – 133
5. GKV-Patienten mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC	89,2 %	<b>68 – 119</b>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert Quelle: (40)		

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

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine vorherigen Beschlüsse vor.

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

Um abzuschätzen, inwieweit sich die Inzidenz und die Prävalenz des NPC innerhalb der nächsten Jahre verändern werden, wurde eine Vorausberechnung auf Basis der publizierten Daten des ZfKD sowie der kanadischen und niederländischen Krebsregister und der von der WHO veröffentlichten 5-Jahresprävalenz für Deutschland im Jahr 2022 vorgenommen. Für die Wachstumsrate der Inzidenz wurden die verfügbaren Daten der letzten fünf Jahre (Inzidenzintervall: 2016 bis 2021) des ZfKD verwendet. Für die Ermittlung der Wachstumsrate der Prävalenz wurden die jeweils aktuellsten Daten des kanadischen und niederländischen Krebsregisters verwendet, um die neuen Entwicklungen in der Therapielandschaft zu berücksichtigen. Zunächst wurden die jeweiligen 5-Jahres-Wachstumsraten für das kanadische (Prävalenzintervall: 2013 bis 2018) und das niederländische Krebsregister (Prävalenzintervall: 2017 bis 2022) berechnet und anschließend die gemittelte Wachstumsrate beider Register auf die von der WHO veröffentlichte 5-Jahres-Prävalenz für Deutschland im Jahr 2022 angewendet.

Die durchschnittliche Wachstumsrate wurde anhand folgender Formel ermittelt:

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

Für die Inzidenz ergibt sich daraus eine durchschnittliche Wachstumsrate von 0,00 % für Frauen und 1,41 % für Männer. Die durchschnittliche Wachstumsrate der aufsummierten Inzidenzen beider Geschlechter beträgt 1,02 %. Letztere fand für die Fortschreibung der Geschlechter insgesamt („Gesamt“) Anwendung. Für die 5-Jahres-Prävalenz wurde eine Wachstumsrate von 2,34 % für Frauen und 0,24 % für Männer ermittelt. Die durchschnittliche Gesamt-Wachstumsrate beträgt 0,88 % (40).

Unter Anwendung dieser Wachstumsraten können ausgehend von den Daten des letzten verfügbaren Jahres die Fallzahlen bis zum Jahr 2030 fortgeschrieben werden (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz einer malignen Neubildung des Nasopharynx (ICD-10 C11)

Jahr	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
<i>Inzidenz, prognostizierte Fallzahlen</i>									
Frauen	108	108	108	<b>108</b>	108	108	108	108	108
Männer	299	303	308	<b>312</b>	316	321	325	330	335
Gesamt <sup>a</sup>	407	411	415	<b>420</b>	424	428	433	437	442
<i>5-Jahres-Prävalenz, prognostizierte Fallzahlen</i>									
Frauen	467	478	489	<b>501</b>	512	524	537	549	562
Männer	1.106	1.109	1.111	<b>1.114</b>	1.117	1.119	1.122	1.124	1.127
Gesamt <sup>a</sup>	1.573	1.587	1.601	<b>1.615</b>	1.629	1.643	1.658	1.672	1.687
<p>a: Prognostizierte Fallzahlen der aufsummierten geschlechtsspezifischen Fallzahlen. Die Grundlage der Prognose bilden die Zeilen „Gesamt“ in der Tabelle 3-3 (Inzidenz) bzw. in der Tabelle 3-4 (Prävalenz). Aufgrund unterschiedlicher Wachstumsraten für Frauen, Männer und beide Geschlechter 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: (40)</p>									

Die Prognose zeigt für die kommenden fünf Jahre eine leichte Steigerung für Männer und die Gesamtinzidenz, während die Inzidenz für Frauen unverändert bleibt. Die Prävalenz der Frauen, Männer und Gesamt steigt in den kommenden fünf Jahren ebenfalls. Diese Entwicklung kann indirekt auf die Zunahme eines ungesunden Lebensstils zurückgehen. Die Exposition mit karzinogenen Stoffen durch z. B. den Konsum von Alkohol oder das Rauchen von Tabak kann eine Ursache für die Entstehung von NPC sein (24). Auch die Infektion mit EBV, trägt dazu bei (19). Die Zunahme der Prävalenz kann zudem durch eine aufgrund der Verfügbarkeit wirksamerer Therapien höhere Überlebensrate und längere Überlebenszeit der Patienten bedingt sein. Ein weiterer Faktor für die ansteigende Prävalenz und Inzidenz ist der stetig größer werdende Anteil älterer Menschen in der deutschen Bevölkerung sowie das allgemeine Bevölkerungswachstum.

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 einer malignen Neubildung des Nasopharynx als Ausgangswert (Schritt 1) der Berechnungen angenommen und der GKV-Anteil der Zielpopulation entsprechend den Annahmen in Tabelle 3-6 für die Jahre 2025 bis 2030 ermittelt (Tabelle 3-8). Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit r/m NPC, die nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie geeignet sind.

Tabelle 3-8: 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>						
Gesamt	<b>68 – 119</b>	69 – 120	70 – 121	71 – 122	71 – 124	72 – 125
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						
Quelle: (40)						

Für den GKV-Anteil der Zielpopulation wurde ebenfalls ein leichter Anstieg der Patientenzahlen in den kommenden fünf Jahren prognostiziert. In der Berechnung der Prognose basierend auf der Inzidenz werden die Annahmen zur Herleitung für die Zielpopulation für das Jahr 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 bei den Mitgliedern der GKV können den Anteil der GKV-Versicherten bezogen auf die Gesamtbevölkerung beeinflussen. Dementsprechend könnten sich Abweichungen des GKV-Anteils der Zielpopulation von den in Tabelle 3-8 prognostizierten Fallzahlen ergeben.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Tislelizumab	Erwachsene mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC in der Erstlinienbehandlung.	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	68 – 119

Alle verwendete Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
Quelle: (40)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Das Ausmaß des Zusatznutzens für Tislelizumab ist in Modul 4 B dargestellt. In der Gesamtbetrachtung ergibt sich für Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen im Vergleich zur Behandlung mit einer alleinigen Chemotherapie bestehend aus Gemcitabin und Cisplatin.

Die in Tabelle 3-9 angegebene Anzahl der Patienten in der GKV entspricht der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl von gesetzlich versicherten Patienten in der Zielpopulation des Anwendungsgebiets von Tislelizumab. Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung sowie die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation werden in Abschnitt 3.2.3 Abschnitt 3.2.4 detailliert beschrieben. Die Berechnung beruht auf öffentlich verfügbaren Quellen zur Inzidenz der Erkrankung (ZfKD) sowie publizierten Daten zum Nasopharynxkarzinom sowie zum Anteil gesetzlich versicherter Patienten. Die Tabelle 3-6 fasst alle Berechnungsschritte zur Herleitung der Zielpopulation zusammen.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Für die Erstellung der Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 erfolgte eine orientierende Freihandsuche (nicht-systematisch) in der Datenbank Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), bei der relevante Fachliteratur identifiziert wurde (Stand: 11.08.2025). Zudem wurden Informationen aus aktuellen internationalen Leitlinien sowie gleichwertige Empfehlungen relevanter Fachgesellschaften auf EU- und US-Ebene berücksichtigt.

Die Beschreibung der Inzidenz des NPC in Deutschland im Abschnitt 3.2.3 erfolgte auf Basis der publizierten Daten des ZfKD am RKI. Für Prävalenzdaten wurden mangels Daten aus Deutschland das kanadische und niederländische Krebsregister herangezogen. Die Fortschreibung der Prävalenz des NPC in Deutschland wurde unter Berücksichtigung dieser Daten basierend auf der 5-Jahres-Prävalenz für Deutschland, welche von der WHO für das Jahr 2022 veröffentlicht wurde, ermittelt.

Für die Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4 wurden ausgehend von der ZfKD-Datenabfrage die Patientenzahlen für das Jahr 2025 geschätzt. Hierbei wurde schrittweise eine Eingrenzung der Patienten unter Hinzunahme definierter Charakteristika vorgenommen (Tabelle 3-6). Die Berechnungen inkl. aller zugrundeliegenden Quellen sind in einer Excel-Datei dokumentiert (40).

### 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. BeOne Ireland Limited. Fachinformation Tevibra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: August 2025]. 2025.
2. Zech HB, Matnjani G, Schafhausen P, Betz CS. Nasopharynxkarzinom – ein aktueller Überblick über eine spezielle Tumorentität. best practice onkologie. 2024;19(3):74-83.
3. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin. 2023.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome. 2022.
5. Psyrri A, Burtness B. Viruses in head and neck cancers: prevention and therapy. Expert Rev Anticancer Ther. 2008;8(9):1365-71.
6. Schlesinger-Raab A, Eckel R, Schubert-Fritschle G, Engel J. Das invasive Kopf-Hals-Karzinom – Daten eines populationsbezogenen klinischen Krebsregisters. Deutscher Krebskongress; 2016.
7. van Velsen JS, van der Vegt B, Plaat BEC, Langendijk JA, Epskamp-Kuijpers CCHJ, van Dijk BAC, et al. Nasopharyngeal carcinoma: nationwide trends in subtype-specific incidence and survival over 3 decades in a non-endemic area. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2024;150(2):49.
8. Bossi P, Chan AT, Licitra L, Trama A, Orlandi E, Hui EP, et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2020. Annals of Oncology. 2021;32(4):452-65.
9. Stelow EB, Wenig BM. Update From The 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Nasopharynx. Head and Neck Pathology. 2017;11(1):16-22.
10. Gaillard F, Le L, Bell D. Nasopharyngeal carcinoma. 2025. [Available from: <https://radiopaedia.org/articles/9544>, Accessed: 07.08.2025].
11. Juliano A, Moonis G. Computed Tomography Versus Magnetic Resonance in Head and Neck Cancer: When to Use What and Image Optimization Strategies. Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America. 2018;26(1):63-84.
12. Tasoulas J, Srivastava S, Xu X, Tarasova V, Maniakas A, Karreth FA, et al. Genetically engineered mouse models of head and neck cancers. Oncogene. 2023;42(35):2593-609.
13. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.: 2024. [Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>, Accessed: 07.08.2025].

14. World Health Organization (WHO) - International Agency for Research on Cancer (IARC). Globocan 2022 - Nasopharynx. 2024.
15. Zhang Y, Rungay H, Li M, Cao S, Chen W. Nasopharyngeal Cancer Incidence and Mortality in 185 Countries in 2020 and the Projected Burden in 2040: Population-Based Global Epidemiological Profiling. *JMIR public health and surveillance*. 2023;9:e49968.
16. ECIS - European Cancer Information System. Incidence and mortality estimates 2022. © European Union; 2025. [Available from: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>, Accessed: 07.08.2025].
17. World Health Organization (WHO) - International Agency for Research on Cancer (IARC). Cancer TODAY | IARC - Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence, Both sexes, in 2022 - Nasopharynx. 2025. [Available from: <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/maps-heatmap?mode=population&cancers=4>, Accessed: 07.08.2025].
18. Su ZY, Siak PY, Lwin YY, Cheah S-C. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma: current insights and future outlook. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2024;43(3):919-39.
19. Khan G, Fitzmaurice C, Naghavi M, Ahmed LA. Global and regional incidence, mortality and disability-adjusted life-years for Epstein-Barr virus-attributable malignancies, 1990–2017. *BMJ Open*. 2020;10(8):e037505.
20. Young LS, Dawson CW. Epstein-Barr virus and nasopharyngeal carcinoma. *Chinese journal of cancer*. 2014;33(12):581-90.
21. Hildesheim A, Wang CP. Genetic predisposition factors and nasopharyngeal carcinoma risk: a review of epidemiological association studies, 2000-2011: Rosetta Stone for NPC: genetics, viral infection, and other environmental factors. *Seminars in cancer biology*. 2012;22(2):107-16.
22. Ning L, Ko JM-Y, Yu VZ, Ng HY, Chan CK-C, Tao L, et al. Nasopharyngeal carcinoma MHC region deep sequencing identifies HLA and novel non-HLA TRIM31 and TRIM39 loci. *Communications Biology*. 2020;3(1):759.
23. Siak PY, Khoo AS-B, Leong CO, Hoh B-P, Cheah S-C. Current Status and Future Perspectives about Molecular Biomarkers of Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancers*. 2021;13(14):3490.
24. Vaughan TL, Shapiro JA, Burt RD, Swanson GM, Berwick M, Lynch CF, et al. Nasopharyngeal cancer in a low-risk population: defining risk factors by histological type. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 1996;5(8):587-93.
25. Szukalska M, Szyfter K, Florek E, Rodrigo JP, Rinaldo A, Mäkitie AA, et al. Electronic Cigarettes and Head and Neck Cancer Risk-Current State of Art. *Cancers (Basel)*. 2020;12(11).
26. Jin J, Ouyang Z, Wang Z. Association of fruit and vegetables with the risk of nasopharyngeal cancer: evidence from a meta-analysis. *Scientific reports*. 2014;4:5229.
27. Poirier S, Hubert A, de-Thé G, Ohshima H, Bourgade MC, Bartsch H. Occurrence of volatile nitrosamines in food samples collected in three high-risk areas for nasopharyngeal carcinoma. *IARC scientific publications*. 1987(84):415-9.
28. Feng H, Zhou Y, Wang L, Wang Y, Zhou S, Tian F. Consumption of processed food and risk of nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Translational Cancer Research*. 2022;11(4):872-9.

29. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Head and Neck Cancers. Version 4.2025. 2025.
30. Pan JJ, Mai HQ, Ng WT, Hu CS, Li JG, Chen XZ, et al. Ninth Version of the AJCC and UICC Nasopharyngeal Cancer TNM Staging Classification. *JAMA Oncol.* 2024;10(12):1627-35.
31. Wang HY, Chang YL, To KF, Hwang JS, Mai HQ, Feng YF, et al. A new prognostic histopathologic classification of nasopharyngeal carcinoma. *Chinese journal of cancer.* 2016;35:41.
32. Netherlands Cancer Registry (NCR), Netherlands Comprehensive Cancer Organisation (IKNL). NCR data & figures. 2025. [Available from: <https://iknl.nl/en/ncr/ncr-data-figures>, Accessed: 07.08.2025].
33. National Cancer Institute. Nasopharyngeal Carcinoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. 2025. [Available from: [https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/hp/adult/nasopharyngeal-treatment-pdq#\\_toc](https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/hp/adult/nasopharyngeal-treatment-pdq#_toc), Accessed: 07.08.2025].
34. Bossi P, Chan AT, Even C, Machiels JP. ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline update for nasopharyngeal carcinoma: adjuvant therapy and first-line treatment of recurrent/metastatic disease. *Annals of Oncology.* 2023;34(3):247-50.
35. Zakarneh A, Schmidt H, Kachke O. Palliative Therapie bei Kopf-Hals-Malignomen - Den Rest des Lebens erträglich gestalten. Im Focus Onkologie; 2011.
36. World Health Organization (WHO) - International Agency for Research on Cancer (IARC). Absolute numbers, Mortality, Both sexes, in 2022 - Nasopharynx - European Union (27). 2025. [Available from: [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&types=1&populations=100\\_191\\_196\\_203\\_208\\_233\\_246\\_250\\_276\\_300\\_348\\_372\\_380\\_40\\_428\\_440\\_442\\_470\\_52\\_8\\_56\\_616\\_620\\_642\\_703\\_705\\_724\\_752&group\\_populations=0&cancers=4](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&types=1&populations=100_191_196_203_208_233_246_250_276_300_348_372_380_40_428_440_442_470_52_8_56_616_620_642_703_705_724_752&group_populations=0&cancers=4), Accessed: 07.08.2025].
37. American Cancer Society. Nasopharyngeal Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging. 2023.
38. Wu SG, Lian CL, Wang J, Zhang WW, Sun JY, Lin Q, et al. The effect of histological subtypes on survival outcome in nasopharyngeal carcinoma after extensive follow up. *Annals of translational medicine.* 2019;7(23):768.
39. Zink N. Neues vom Nasopharynxkarzinom. InFo Hämatologie + Onkologie. 2024;27(3):47-.
40. BeOne Medicines Germany GmbH. Herleitung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Tislelizumab - NPC 1L. 2025.
41. Xu T, Tang J, Gu M, Liu L, Wei W, Yang H. Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma: A Clinical Dilemma and Challenge. *Current Oncology [Internet].* 2013; 20(5):[406-19 pp.].
42. Chen L, Zhang Y, Lai SZ, Li WF, Hu WH, Sun R, et al. 10-Year Results of Therapeutic Ratio by Intensity-Modulated Radiotherapy Versus Two-Dimensional Radiotherapy in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. *The oncologist.* 2019;24(1):e38-e45.
43. Li Y, Huang Z, Zeng X, Pan Y, Wu L, Wang J, et al. Early recurrence as a pivotal event in nasopharyngeal carcinoma: identifying predictors and key molecular signals for survivors. *Head & Face Medicine.* 2024;20(1):55.
44. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report - OPDIVO - Nivolumab - Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0017 - 23 March 2017 - EMA/CHMP/271863/2017 - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2017.

45. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation: OPDIVO® 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Mai 2025]. 2025.
46. Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juni 2025]. 2025.
47. European Commission (EC). Commission implementing decision of 19.9.2024 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "LOQTORZI - toripalimab", a medicinal product for human use. 2024.
48. Huang H, Yao Y, Deng X, Huang Z, Chen Y, Wang Z, et al. Immunotherapy for nasopharyngeal carcinoma: Current status and prospects (Review). International journal of oncology. 2023;63(2).
49. Lee AWM, Ma BBY, Ng WT, Chan ATC. Management of Nasopharyngeal Carcinoma: Current Practice and Future Perspective. Journal of Clinical Oncology. 2015;33(29):3356-64.
50. American Cancer Society. Immunotherapy. 2024.
51. Disis ML. Mechanism of action of immunotherapy. Seminars in oncology. 2014;41 Suppl 5:S3-13.
52. Bardhan K, Anagnostou T, Boussioutis VA. The PD1:PD-L1/2 Pathway from Discovery to Clinical Implementation. Front Immunol. 2016;7:550.
53. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012;12(4):252-64.
54. Salmaninejad A, Valilou SF, Shabgah AG, Aslani S, Alimardani M, Pasdar A, et al. PD-1/PD-L1 pathway: Basic biology and role in cancer immunotherapy. J Cell Physiol. 2019;234(10):16824-37.
55. Zhang T, Song X, Xu L, Ma J, Zhang Y, Gong W, et al. The binding of an anti-PD-1 antibody to FcγRI has a profound impact on its biological functions. Cancer immunology, immunotherapy : CII. 2018;67(7):1079-90.
56. Arlauckas SP, Garris CS, Kohler RH, Kitaoka M, Cuccarese MF, Yang KS, et al. In vivo imaging reveals a tumor-associated macrophage-mediated resistance pathway in anti-PD-1 therapy. Science translational medicine. 2017;9(389).
57. 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.
58. 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.
59. Yang Y, Pan J, Wang H, Zhao Y, Qu S, Chen N, et al. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer: A multicenter phase 3 trial (RATIONALE-309). Cancer cell. 2023;41(6):1061-72.e4.
60. Yang Y, Pan J, Chen N, Guo Y, Huang X, Wu Y, et al. Effects of tislelizumab on health-related quality of life in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer. Head & Neck. 2024;46(9):2301-14.
61. Sun H, Bu F, Li L, Zhang X, Xin X, Yan J, et al. Efficacy and Safety of Immune Checkpoint Inhibitors Combined With Chemotherapy as First-line Treatment for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Annals of Pharmacotherapy. 2024;58(4):349-59.

62. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage ICD-10 C11. 2025. [Available from: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_no\\_de.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html), Accessed: 08.08.2025].
63. Statistics Canada. Number of prevalent cases and prevalence proportions of primary cancer, by prevalence duration, cancer type, attained age group and sex. 2022. [Available from: <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/en/tv.action?pid=1310075101>, Accessed: 11.08.2025].
64. Netherlands Cancer Registry (NCR), Netherlands Comprehensive Cancer Organisation (IKNL). Prevalence by year, 5 year prevalence - Nasopharynx carcinoma. 2025. [Available from: [https://nkr-cijfers.iknl.nl/viewer/prevalentie-per-jaar?language=en\\_GB&viewerId=d45d05a8-1e33-42c4-ba9d-8799641421ff](https://nkr-cijfers.iknl.nl/viewer/prevalentie-per-jaar?language=en_GB&viewerId=d45d05a8-1e33-42c4-ba9d-8799641421ff), Accessed: 11.08.2025].
65. World Health Organization (WHO) - International Agency for Research on Cancer (IARC). Prevalence, Both sexes, age [15-85+], in 2022 - Nasopharynx - Europe. 2025. [Available from: [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/tables-prevalence?mode=population&cancers=4&age\\_start=3&types=2&populations=100\\_112\\_191\\_196\\_203\\_208\\_233\\_246\\_250\\_276\\_300\\_348\\_352\\_372\\_380\\_40\\_428\\_440\\_442\\_470\\_498\\_499\\_528\\_56\\_578\\_616\\_620\\_642\\_643\\_688\\_70\\_703\\_705\\_724\\_752\\_756\\_8804\\_807\\_826&multiple\\_populations=1](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/tables-prevalence?mode=population&cancers=4&age_start=3&types=2&populations=100_112_191_196_203_208_233_246_250_276_300_348_352_372_380_40_428_440_442_470_498_499_528_56_578_616_620_642_643_688_70_703_705_724_752_756_8804_807_826&multiple_populations=1), Accessed: 07.08.2025].
66. Juarez-Vignon Whaley JJ, Afkhami M, Onyshchenko M, Massarelli E, Sampath S, Amini A, et al. Recurrent/Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma Treatment from Present to Future: Where Are We and Where Are We Heading? Current treatment options in oncology. 2023;24(9):1138-66.
67. Chen YP, Chan ATC, Le QT, Blanchard P, Sun Y, Ma J. Nasopharyngeal carcinoma. Lancet (London, England). 2019;394(10192):64-80.
68. Zhang J, Cai D, Hong S. Prevalence and prognosis of bone metastases in common solid cancers at initial diagnosis: a population-based study. BMJ Open. 2023;13(10):e069908.
69. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2025. 2025. [Available from: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft\\_Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-basis-2022.html#1425712](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft_Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-basis-2022.html#1425712), Accessed: 08.08.2025].
70. Bundesgesundheitsministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Juli 2025. Stand: 01.08.2025. 2025.

### 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 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population 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)	
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>						
<i>Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin</i>						
Tislelizumab (Tevimbra®) + Gemcitabin <sup>a</sup> + Cisplatin	Erwachsene mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC in der Erstlinienbehandlung.	1 x pro 21-Tage-Zyklus für 17,4 Zyklen	17,4	1	17,4	
		2 x pro 21-Tage-Zyklus an Tag 1 und 8	17,4	2	34,8	
		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
<i>Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin</i>						
Gemcitabin <sup>a</sup> + Cisplatin	Zielpopulation	2 x pro 21-Tage-Zyklus an Tag 1 und 8	17,4	2	34,8	
		1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4	
<p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>a: Aufgrund der fehlenden Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet sind keine Angaben zur Dosierung in der Fachinformation zu finden. Zur Ermittlung der Kosten wurde daher die Dosierung aus der Studie RATIONALE 309 herangezogen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (1-4)</p>						

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

Tabelle 3-10 zeigt den Behandlungsmodus für Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin und die zVT. Die Berechnungen zum Verbrauch sind im Detail der zugrundeliegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten zu entnehmen und erfolgen mit kaufmännisch gerundeten Zahlen, die hier auf die erste Nachkommastelle gerundet dargestellt werden (5).

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz (Abs.) 1 Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) fand am 22.01.2025 statt. Die zVT-Optionen für die Nutzenbewertung von Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin wurden auf Grundlage des geplanten Anwendungsgebiets bestimmt und im Rahmen der finalen Fassung der Niederschrift zum Beratungsgespräch (Vorgangsnummer: 2024-B-266) schriftlich mitgeteilt (6). Für das hier vorliegende Anwendungsgebiet von Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) folgende zVT-Option bestimmt:

Erwachsene mit rezidiviertem oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom (NPC); Erstlinienbehandlung

- Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil

Im Rahmen einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (Vorgangsnummer: 2025-B-226-z) wurde die zVT durch den Unterausschuss Arzneimittel des G-BA am 12.08.2025 geändert und wie folgt bestimmt (7):

- Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin

BeOne Medicines stimmt der durch den G-BA neu festgelegten zVT für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit r/m NPC zu.

### **Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin**

Gemäß Fachinformation werden 200 mg Tislelizumab an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin intravenös (i. v.) verabreicht (4). Bei Gemcitabin handelt es sich um ein im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassenes Arzneimittel. Daher befinden sich keine Angaben zur Behandlung des NPC in der Fachinformation (8). Die Angaben zum Dosierschema für Gemcitabin entsprechen dem Behandlungsschema der Studie RATIONALE 309. In der Studie RATIONALE 309 wurde Gemcitabin in einer Dosierung von 1.000 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) an Tag 1 und an Tag 8 eines 21-Tage-Zyklus für vier bis sechs Zyklen verabreicht (1). Da die Zyklusanzahl jedoch patientenindividuell sein kann, wird mit 17,4 Zyklen pro Jahr gerechnet (5). Cisplatin wird an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus mit einer Dosierung von 20 bis 80 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. verabreicht (1-3). Die Zyklusanzahl ist patientenindividuell und wird daher mit 17,4 Zyklen pro Jahr berechnet (5). Die Behandlung wird bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität fortgeführt (4). Dadurch ergeben sich für Tislelizumab 17,4, für Gemcitabin 34,8 und für Cisplatin 17,4 Behandlungstage im Jahr.

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### ***Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin***

Bei Gemcitabin handelt es sich um ein im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassenes Arzneimittel. Daher befinden sich keine Angaben zur Behandlung des NPC in der Fachinformation (8). Die Angaben zum Dosierschema für Gemcitabin entsprechen dem Behandlungsschema der Studie RATIONALE 309. In der Studie RATIONALE 309 wurde Gemcitabin in einer Dosierung von 1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 und an Tag 8 eines 21-Tage-Zyklus für vier bis sechs Zyklen verabreicht (1). Da die Zyklusanzahl jedoch patientenindividuell variieren kann, wird mit 17,4 Zyklen pro Jahr gerechnet (5). Cisplatin wird an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus mit einer Dosierung von 20 bis 80 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. verabreicht (1-3). Die Zyklusanzahl ist patientenindividuell und wird daher mit 17,4 Zyklen pro Jahr berechnet (5). Dadurch ergeben sich für Gemcitabin 34,8 und für Cisplatin 17,4 Behandlungstage im Jahr.

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<i>Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin</i>				
Tislelizumab (Tevimbra®)	Erwachsene mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC in der Erstlinienbehandlung.	17,4	200 mg 2 Dfl. à 100 mg	3.480 mg 17,4 x 2 Dfl. à 100 mg
Gemcitabin <sup>a</sup>		34,8	1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF = 1.910 mg 2 Dfl. à 1.000 mg	66.468 mg 34,8 x 2 Dfl. à 1.000 mg
Cisplatin		17,4	20 – 80 mg/m <sup>2</sup> KOF = 38,2 – 152,8 mg 1 x 1 Dfl. à 50 mg bis 1 Dfl. à 100 mg + 1 Dfl. à 50 mg + 1 Dfl. à 10 mg	664,68 – 2.658,72 mg 17,4 x 1 Dfl. à 50 mg bis 17,4 x 1 Dfl. à 100 mg + 17,4 x 1 Dfl. à 50 mg + 17,4 x 1 Dfl. à 10 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<i>Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin</i>				
Gemcitabin <sup>a</sup>	Zielpopulation	34,8	1.000 mg/m <sup>2</sup> KOF = 1.910 mg 2 Dfl. à 1.000 mg	66.468 mg 34,8 x 2 Dfl. à 1.000 mg
Cisplatin		17,4	20 – 80 mg/m <sup>2</sup> KOF = 38,2 – 152,8 mg 1 x 1 Dfl. à 50 mg bis 1 Dfl. à 100 mg + 1 Dfl. à 50 mg + 1 Dfl. à 10 mg	664,68 – 2.658,71 mg 17,4 x 1 Dfl. à 50 mg bis 17,4 x 1 Dfl. à 100 mg + 17,4 x 1 Dfl. à 50 mg + 17,4 x 1 Dfl. à 10 mg
a: Aufgrund der fehlenden Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet sind keine Angaben zur Dosierung in der Fachinformation zu finden. Zur Ermittlung der Kosten wurde daher die Dosierung aus der Studie RATIONALE 309 herangezogen.				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quellen: (1, 4, 5, 9, 10)				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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).*

Die Informationen in Tabelle 3-11 zum durchschnittlichen Jahresverbrauch pro Patient von Tislelizumab wurden der Fachinformation entnommen (4). Der Jahresverbrauch von Gemcitabin entspricht dem Behandlungsschema der Studie RATIONALE 309 (1). In der Fachinformation von Cisplatin wird für die Anwendung im Rahmen einer Kombinationstherapie als Untergrenze eine Dosis von 20 mg/m<sup>2</sup> KOF, jedoch keine Obergrenze genannt (2). Die Untergrenze des Jahresverbrauchs von Cisplatin wurde daher der Fachinformation entnommen, während die Obergrenze dem Behandlungsschema der Studie RATIONALE 309 entspricht (1-3). Aufgrund der patientenindividuellen Zyklusanzahl wurde für Gemcitabin und Cisplatin mit 17,4 Zyklen gerechnet. Die Berechnungen zum Verbrauch sind im Detail der zugrundliegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten zu entnehmen und erfolgten mit kaufmännisch gerundeten Zahlen (5).

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 (9):

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

Laut Mikrozensus 2021 beträgt das über alle Altersgruppen ab 18 Jahren gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht in Deutschland 77,7 kg und die durchschnittliche Größe 1,725 m. Daraus ergibt sich eine durchschnittliche KOF von 1,91 m<sup>2</sup> (10). Für die Berechnungen wurde die auf die zweite Nachkommastelle gerundete KOF verwendet.

Mögliche Darreichungsformen wurden der Lauer-Taxe entnommen (11). Für den Verbrauch pro Gabe wurde die zweckmäßigste und wirtschaftlichste Darreichungskombination gewählt. Bei i. v. Behandlungen wird auf ganze Durchstechflaschen (Dfl.) gerundet. Somit ist der Verwurf im Verbrauch pro Gabe und im Jahresverbrauch enthalten (5).

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
<i>Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin</i>		
Tislelizumab (Tevimbra®)	Tevimbra® (BeOne Medicines Ireland Limited) PZN: 19158287; 10 mg/ml (100 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	2.288,43 € <sup>a</sup> (127,40 € <sup>b</sup> ; 1,77 € <sup>c</sup> )
Gemcitabin	Gemcitabin AqVida (AqVida GmbH) PZN: 16758495; 38 mg/ml (1.000 mg) 1 Dfl. Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	102,35 € <sup>a</sup> (10,62 € <sup>b</sup> ; 1,77 € <sup>c</sup> )
Cisplatin	Cisplatin Accord (Accord Healthcare B. V.) PZN: 00370955; 100 mg/100 ml 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	76,59 € <sup>a</sup> (3,10 € <sup>b</sup> ; 1,77 € <sup>c</sup> )
	CISPLATIN Hikma PZN: 06470764; 1 mg/ml (50 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	47,30 € <sup>a</sup> (1,71 € <sup>b</sup> ; 1,77 € <sup>c</sup> )

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packunggröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
	Cisplatin Accord (Accord Healthcare B. V.) PZN: 00368668; 10 mg/10 ml 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	17,53 € <sup>a</sup>  15,46 € (0,30 € <sup>b</sup> ; 1,77 € <sup>c</sup> )
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
<i>Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin</i>		
Gemcitabin	Gemcitabin AqVida (AqVida GmbH) PZN: 16758495; 38 mg/ml (1.000 mg) 1 Dfl. Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	102,35 € <sup>a</sup>  89,96 € (10,62 € <sup>b</sup> ; 1,77 € <sup>c</sup> )
Cisplatin	Cisplatin Accord (Accord Healthcare B.V.) PZN: 00370955; 100 mg/100 ml 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	76,59 € <sup>a</sup>  71,72 € (3,10 € <sup>b</sup> ; 1,77 € <sup>c</sup> )
	CISPLATIN Hikma PZN: 06470764; 1 mg/ml (50 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	47,30 € <sup>a</sup>  43,82 € (1,71 € <sup>b</sup> ; 1,77 € <sup>c</sup> )
	Cisplatin Accord (Accord Healthcare B.V.) PZN: 00368668; 10 mg/10 ml 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	17,53 € <sup>a</sup>  15,46 € (0,30 € <sup>b</sup> ; 1,77 € <sup>c</sup> )
a: Apothekenabgabepreis 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: (5, 11-14)		

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

In der Tabelle 3-12 werden die Kosten pro Packung für Tislelizumab und die zVT dargestellt. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die wirtschaftlichste Packung gemäß Lauer-Taxe (Stand: 15.08.2025) gewählt (11). 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 SGB V (12) bzw. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013 (14)
- Herstellerrabatte nach § 130a SGB V (13)

### **Zu bewertendes Arzneimittel Tisleizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin**

Der Apothekenabgabepreis von Tisleizumab 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 Tisleizumab von 2.159,26 € für die GKV.

Bei Gemcitabin und Cisplatin handelt es sich nicht um patentgeschützte Wirkstoffe. Demnach ist für diese Wirkstoffe ein gesetzlicher Herstellerrabatt von 6 % für wirkstoffgleiche, 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 anzuwenden. Für Gemcitabin sowie Cisplatin fällt zusätzlich ein gesetzlicher Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 3b SGB V in Höhe von maximal 10 % an.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die Apothekenabgabepreise sowie die berücksichtigten gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte sind der Tabelle 3-12 zu entnehmen.

Bei Gemcitabin und Cisplatin handelt es sich nicht um patentgeschützte Wirkstoffe. Demnach ist für diese Wirkstoffe ein gesetzlicher Herstellerrabatt von 6 % für wirkstoffgleiche, 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 anzuwenden. Für Gemcitabin sowie Cisplatin fällt zusätzlich ein gesetzlicher Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 3b SGB V in Höhe von maximal 10 % an.

Die Berechnungen der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte sind im Detail der zugrundliegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten zu entnehmen (5). Die Berechnungen erfolgten in Excel anhand kaufmännisch gerundeter Zahlen.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<i>Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin</i>				
Tislelizumab (Tevimbra®)	Erwachsene mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC in der Erstlinienbehandlung.	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4
Gemcitabin <sup>a</sup>		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	2 x pro 21-Tage-Zyklus	34,8

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 Lösung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	
		Forcierte Diurese: 37,5 g Mannitol als 10 %-Lösung (375 ml einer 10 %-Mannitol-Lösung)	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	
		Hydrierung: 3 – 4,4 l einer physiologischen 0,9 %-Natriumchloridlösung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<i>Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin</i>					
Gemcitabin <sup>a</sup>	Zielpopulation	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	2 x pro 21-Tage-Zyklus	34,8	
Cisplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	
		Forcierte Diurese: 37,5 g Mannitol als 10 %-Lösung (375 ml einer 10 %-Mannitol-Lösung)	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	
		Hydrierung: 3 – 4,4 l einer physiologischen 0,9 %-Natriumchloridlösung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	

a: Aufgrund der fehlenden Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet sind keine Angaben zur Dosierung in der Fachinformation zu finden. Zur Ermittlung der Kosten wurde daher die Dosierung aus der Studie RATIONALE 309 herangezogen.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quellen: (2-4, 8)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Tabelle 3-13 zeigt die zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen. Diese ergeben sich aus den Angaben in den jeweiligen Fachinformationen (2, 3, 8) sowie der Fachinformation von Tislelizumab (4). 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 zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (4).

### **Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei der Anwendung von Gemcitabin**

Für die Behandlung mit Gemcitabin fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an (8).

### **Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei der Anwendung von Cisplatin**

Gemäß Fachinformation ist bei allen Cisplatin-Kombinationstherapien eine angemessene Hydrierung und eine forcierte Diurese ab einer Dosierung von über 60 mg/m<sup>2</sup> KOF erforderlich (2, 3). Vor und nach der Anwendung von Cisplatin ist daher eine Hydrierung mit 3 bis 4,4 l einer physiologischen 0,9 %-Natriumchlorid-Lösung und eine forcierte Diurese mittels i. v. Gabe von 37,5 g Mannitol als 10 %-Lösung (375 ml einer 10 %-Mannitol-Lösung) obligat. Es ist eine Behandlung mit einer Mannitol- bzw. Natriumchlorid-Lösung pro Zyklus erforderlich. Damit ergeben sich für die Anwendung von Cisplatin pro Patient pro Jahr 17,4 Gaben (21-Tage-Zyklus) einer Mannitol- sowie einer Natriumchlorid-Infusionslösung als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (2, 3).

### **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 jeweils Zuschläge von maximal 100,00 € 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 (15, 16).

Eine detaillierte Darstellung der sonstigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation sowie die Berechnung der damit einhergehenden Zusatzkosten pro Patient pro Jahr ist für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT der zugrundliegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten zu entnehmen (5). Die Berechnung erfolgte in Excel anhand kaufmännisch gerundeter Zahlen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Forcierte Diurese: 37,5 g Mannitol als 10 %-Lösung (375 ml einer 10 %-Mannitol-Lösung)	9,60 €
Hydrierung: 3 – 4,4 l einer physiologischen 0,9 %-Natrium-chloridlösung	6,02 € – 9,19 €
<b>Sonstige GKV-Leistungen</b>	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	
Quellen: (5, 11, 16)	

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

Die in Tabelle 3-14 angegebenen Kosten für Begleitmedikationen wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15.08.2025) entnommen (11). 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 (5). Die Kostenangaben zur Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung oder einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern entsprechen dem aktuellen Vorgehen des G-BA (15, 16).

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<i>Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin</i>				
Tislelizumab (Tevimbra®)	Erwachsene mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC in der Erstlinienbehandlung.	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.740,00 €	
Gemcitabin <sup>a</sup>		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	3.480,00 €	
Cisplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1.740,00 €	
		Forcierte Diurese: 37,5 g Mannitol als 10 %-Lösung (375 ml einer 10 %-Mannitol-Lösung)	167,04 €	
		Hydrierung: 3 – 4,4 l einer physiologischen 0,9 %-Natrium-chloridlösung	104,66 € – 159,84 €	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<i>Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin</i>				
Gemcitabin <sup>a</sup>	Zielpopulation	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	3.480,00 €	
Cisplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung	1.740,00 €	
		Forcierte Diurese: 37,5 g Mannitol als 10 %-Lösung (375 ml einer 10 %-Mannitol-Lösung)	167,04 €	
		Hydrierung: 3 – 4,4 l einer physiologischen 0,9 %-Natrium-chloridlösung	104,66 € – 159,84 €	
a: Aufgrund der fehlenden Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet sind keine Angaben zur Dosierung in der Fachinformation zu finden. Zur Ermittlung der Kosten wurde daher die Dosierung aus der Studie RATIONALE 309 herangezogen.				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quelle: (5)				

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittlkosten 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
<i>Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin</i>					
Tislelizumab (Tevimbra®)	Erwachsene mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC in der Erstlinienbehandlung.	75.142,25 €	0,00 €	1.740,00 €	76.882,25 €
Gemcitabin <sup>a</sup>		6.261,22 €	0,00 €	3.480,00 €	9.741,22 €
Cisplatin		762,47 € – 2.279,40 €	271,70 € – 326,88 €	1.740,00 €	2.774,17 € – 4.346,28 €
Summe		82.165,93 € – 83.682,86 €	271,70 € – 326,88 €	6.960,00 €	89.397,63 € – 90.969,74 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<i>Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin</i>					
Gemcitabin <sup>a</sup>	Zielpopulation	6.261,22 €	0,00 €	3.480,00 €	9.741,22 €
Cisplatin		762,47 € – 2.279,40 €	271,70 € – 326,88 €	1.740,00 €	2.774,17 € – 4.346,28 €
Summe		7.023,68 € – 8.540,62 €	271,70 € – 326,88 €	5.220,00 €	12.515,39 € – 14.087,49 €
a: Aufgrund der fehlenden Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet sind keine Angaben zur Dosierung in der Fachinformation zu finden. Zur Ermittlung der Kosten wurde daher die Dosierung aus der Studie RATIONALE 309 herangezogen.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (5)					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsbereichs, 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 ambulanten und stationären Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

#### Versorgungssituation

Das NPC stellt eine schwerwiegende Erkrankung dar, die vor allem in fortgeschrittenen Stadien mit einer schlechten Prognose assoziiert ist (17, 18). Die Diagnosestellung eines NPC erfolgt oftmals spät, wenn bereits eine lokoregionäre oder gar metastasierte Ausbreitung vorliegt (18, 19). Patienten im vorliegenden Anwendungsbereich haben keine Aussicht mehr auf Heilung. Für diese Patientenpopulation stehen lediglich palliative Therapieoptionen zur Verfügung. Der Fokus einer palliativen Behandlungssituation liegt in der Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens unter bestmöglicher Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei gleichzeitiger Vermeidung schwerer Nebenwirkungen (20). Damit dies gelingt, müssen Krankheitssymptome gelindert und das Auftreten neuer sowie die Verschlechterung bestehender Symptome möglichst verzögert werden. Insbesondere in einer palliativen Behandlungssituation kommt dem Erhalt der Lebensqualität ein hoher Stellenwert zu. Hierbei gewinnen die therapiebegleitenden Nebenwirkungen an Bedeutung, da sie die gesundheitsbezogene Lebensqualität maßgeblich beeinflussen.

Das Anwendungsbereich von Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin umfasst erwachsene Patienten mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC. Wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, standen lange Zeit für das vorliegende Anwendungsbereich ausschließlich Chemotherapien zur Verfügung. Im Jahr 2017 erfolgte mit Nivolumab die erste Zulassung einer Immuntherapie für Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie (21). In den Jahren 2018 und 2019 folgten die Zulassungen für Pembrolizumab als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren in der Zweitlinie sowie als Monotherapie oder in Kombination mit Platin und 5-FU in der Erstlinie (22, 23). In den Zulassungsstudien dieser beiden Therapieoptionen im übergeordneten Anwendungsbereich der Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome wurden jedoch Patienten mit NPC ausgeschlossen, sodass Evidenz zur Wirksamkeit von Nivolumab und Pembrolizumab im NPC fehlt. Im Jahr 2024 wurde Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem, für eine Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC zugelassen (24).

Der Behandlungsstandard in der Erstlinie, der sich den internationalen Leitlinien für das vorliegende Anwendungsgebiet entnehmen lässt und in Abschnitt 3.2.2 beschrieben ist, besteht aus einer Chemoimmuntherapie mit Toripalimab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin oder einer Chemotherapie mit Gemcitabin und Cisplatin (25-27). Toripalimab ist zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers trotz erfolgter Zulassung noch nicht auf dem deutschen Markt erhältlich. Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und den ungünstigen Überlebensaussichten besteht demzufolge in dieser Indikation weiterhin ein hoher Bedarf nach neuen wirksamen und sicheren Arzneimitteln, die die Prognose der Patienten mit NPC maßgeblich verbessern.

Die Einführung des PD-1-Inhibitors Tisleizumab zusätzlich zu den wenigen im Anwendungsgebiet in der Klinik verfügbaren Immuntherapien bietet erhebliche Vorteile. Die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von Tisleizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin konnten bereits in der Phase-III-Studie RATIONALE 309 gezeigt werden (28). Das Gesamtüberleben der Patienten konnte im Rahmen der Studie um 13,5 Monate verlängert werden. Darüber hinaus führte eine Behandlung mit Tisleizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin bei den Patienten zu einem signifikant längeren progressionsfreien Überleben sowie einer signifikant besseren objektiven Ansprechraten im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin. Zudem konnte in der Studie RATIONALE 309 das gut handhabbare Sicherheitsprofil bei einer bestmöglichen Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gezeigt werden (Modul 4 B). Den Patienten und Behandelnden steht nun mit Tisleizumab eine zusätzliche vielversprechende Option für die Behandlung des NPC zur Verfügung.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Tisleizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin in der Indikation des rezidivierten nicht kurativ behandelbaren oder metastasierten NPC beträgt gemäß Abschnitt 3.2.4 ca. 68 bis 119 Patienten. Es ist hierbei zu berücksichtigen, dass aufgrund von Patientenpräferenzen, Präferenzen des behandelnden Arztes, Kontraindikationen und Therapieabbrüchen ggf. nicht alle für eine Therapie mit Tisleizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin infrage kommenden Patienten auch tatsächlich mit dieser Therapie behandelt werden.

Damit erfüllt Tisleizumab als Medikament wichtige Ziele der palliativen Behandlung für Patienten mit NPC: ein klinisch bedeutsam verlängertes Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben, ein höheres und längeres Therapieansprechen sowie ein günstiges Sicherheitsprofil, das systemischen Chemotherapien überlegen ist.

## Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation von Tisleizumab 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 (4). Es liegen keine Daten zu dem Anteil an Patienten vor, die die oben genannten Kontraindikationen aufweisen, sodass hierzu eine Auswirkung auf die Versorgungsanteile nicht ermittelt werden kann.

## Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

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

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapienkosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

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

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

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

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch von Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin bzw. Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin wurden der Studie RATIONALE 309, der Fachinformation von Tislelizumab und der Fachinformation von Cisplatin entnommen (1, 2, 4). 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 (11-14, 16). 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 (15, 16).

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. BeiGene Ltd., BeiGene (Shanghai) Co Ltd. Clinical Study Protocol, Amendment 1.0 - A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebocontrolled Study to Compare the Efficacy and Safety of Tislelizumab (BGB-A317) Combined With Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Placebo Combined With Gemcitabine Plus Cisplatin as First-Line Treatment for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Cancer. 2021.
2. Accord Healthcare B.V. Fachinformation Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: April 2023]. 2023.
3. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation Cisplatin Hikma 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juni 2025]. 2023.
4. BeOne Ireland Limited. Fachinformation Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: August 2025]. 2025.
5. BeOne Medicines Germany GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV im Anwendungsgebiet von Tislelizumab. 2025.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2024-B-266. 2025.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2025-B-226-z (2024-B-266). 2025.
8. AqVida GmbH. Fachinformation Gemcitabin AqVida 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Januar 2025]. 2025.
9. 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.
10. Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus - Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: - Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021.: 2023. [Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-insgesamt.html>, Accessed: 07.08.2025].
11. 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].
12. 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: 07.08.2025].
13. 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: 07.08.2025].

14. GKV-Spitzenverband. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach §130 SGB V vom 20. Juni 2013 zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen und dem Deutschen Apothekerverband e. V. 2013.
15. 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 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Melanom (Stadium IIB oder IIC), adjuvante Therapie, ≥ 12 Jahre, Monotherapie) vom 21. März 2024. 2024.
16. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen: Preisbildung für parenterale Lösungen Änderungsfassung mit Stand 1. Mai 2025. 2025.
17. American Cancer Society. Nasopharyngeal Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging. 2023.
18. Netherlands Cancer Registry (NCR), Netherlands Comprehensive Cancer Organisation (IKNL). NCR data & figures. 2025. [Available from: <https://iknl.nl/en/ncr/ncr-data-figures>, Accessed: 07.08.2025].
19. Su ZY, Siak PY, Lwin YY, Cheah S-C. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma: current insights and future outlook. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2024;43(3):919-39.
20. Zakarneh A, Schmidt H, Kachke O. Palliative Therapie bei Kopf-Hals-Malignomen - Den Rest des Lebens erträglich gestalten. Im Focus Onkologie; 2011.
21. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report - OPDIVO - Nivolumab - Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0017 - 23 March 2017 - EMA/CHMP/271863/2017 - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2017.
22. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report - Keytruda - Pembrolizumab - Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0042 - 26 July 2018 - EMA/543713/2018 - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2018.
23. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report - Keytruda - Pembrolizumab - Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0065 - 17 October 2019 - EMA/CHMP/591139/2019 - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2019.
24. Topalliance Biosciences Europe Limited. Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels LOQTORZI 240 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2025.
25. Bossi P, Chan AT, Even C, Machiels JP. ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline update for nasopharyngeal carcinoma: adjuvant therapy and first-line treatment of recurrent/metastatic disease. *Annals of Oncology*. 2023;34(3):247-50.
26. Bossi P, Chan AT, Licitra L, Trama A, Orlandi E, Hui EP, et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2020. *Annals of Oncology*. 2021;32(4):452-65.
27. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Head and Neck Cancers. Version 4.2025. 2025.
28. Yang Y, Pan J, Wang H, Zhao Y, Qu S, Chen N, et al. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer: A multicenter phase 3 trial (RATIONALE-309). *Cancer cell*. 2023;41(6):1061-72.e4.

### 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

Nasopharynxkarzinom (Nasopharyngeal Carcinoma, NPC)

Tevimbra® in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin wird angewendet zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom (NPC).

#### 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 3-17 beschrieben, basierend auf Sicherheit und Verträglichkeit ausgesetzt oder abgesetzt werden.

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

Tabelle 3-17: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für Tevimbra®

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

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

<b>Immunvermittelte Nebenwirkung</b>	<b>Schweregrad<sup>1</sup></b>	<b>Behandlungsmodifikation für Tevimbra®</b>
Diabetes mellitus Typ 1	Diabetes mellitus Typ 1 mit Hyperglykämie Grad $\geq 3$ (Glukose $> 250 \text{ mg/dl}$ oder $> 13,9 \text{ mmol/l}$ ) oder mit Ketoazidose assoziiert	Aussetzen Bei Grad 3 oder 4, der sich unter einer Insulintherapie auf einen Grad $\leq 2$ verbessert hat, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra® in Betracht gezogen werden, sobald der Stoffwechsel unter Kontrolle ist. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden.
Nephritis mit Nierenfunktionsstörung	Grad 2 (Kreatinin $> 1,5$ bis 3 x Baseline oder $> 1,5$ bis 3 x ULN)	Aussetzen <sup>2,3</sup>
	Grad 3 (Kreatinin $> 3$ x Baseline oder $> 3$ bis 6 x ULN) oder Grad 4 (Kreatinin $> 6$ x ULN)	Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>
Myokarditis	Grad 2, 3 oder 4	Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>
Neurologische Toxizitäten	Grad 2	Aussetzen <sup>2,3</sup>
	Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>
Pankreatitis	Pankreatitis des Grades 3 oder erhöhte Serumamylase- oder Lipasewerte des Grades 3 oder 4 ( $> 2$ x ULN)	Aussetzen <sup>2,3</sup>
	Grad 4	Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 3	Aussetzen <sup>2,3</sup>
	Wiederkehrender Grad 3; Grad 4	Dauerhaft absetzen <sup>3</sup>
<b>Andere Nebenwirkungen</b>		
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Grad 1	Erwägen Sie eine Prämedikation zur Prophylaxe von nachfolgenden Infusionsreaktionen. Verlangsamen Sie die Infusionsgeschwindigkeit um 50 %.
	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 <sup>1</sup>	Behandlungsmodifikation für Tevimbra®
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)		
<sup>1</sup> Die Schweredegreide 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.		
<sup>2</sup> Wiederaufnahme bei Patienten mit vollständigem oder teilweisem Abklingen (Grad 0 bis 1) nach Ausschleichen des Kortikosteroids über mindestens einen Monat. Dauerhaft absetzen, wenn innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Kortikosteroidgabe kein vollständiges oder teilweises Abklingen erreicht wird oder Prednison innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Kortikosteroidgabe nicht auf ≤ 10 mg/Tag (oder ein Äquivalent) reduziert werden kann.		
<sup>3</sup> 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.		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

## 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- $\mu\text{m}$ -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 Tevibrat® behandelt werden, müssen zur Information über die Risiken immunvermittelter Nebenwirkungen während der Behandlung mit Tevibrat® die Patientenkarte erhalten (siehe auch Packungsbeilage).

Der verschreibende Arzt muss die Risiken immunvermittelter Nebenwirkungen während der Behandlung mit Tevibrat® 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  $\leq 1$  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 den in Tabelle 3-17 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### ***Immunvermittelte Hepatitis***

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

Patienten mit immunvermittelter Hepatitis sollten entsprechend den in Tabelle 3-17 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### ***Immunvermittelte Hautreaktionen***

Bei Patienten, die Tislelizumab erhielten, wurde über immunvermittelten 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 3-17 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) empfohlen, ausgesetzt oder dauerhaft abgesetzt werden.

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

### ***Immunvermittelte Kolitis***

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

Patienten mit immunvermittelter Kolitis sollen gemäß den in Tabelle 3-17 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### ***Immunvermittelte Endokrinopathien***

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

Patienten mit immunvermittelten Endokrinopathien sollen gemäß den in Tabelle 3-17 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### *Schilddrüsenerkrankungen*

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

### *Nebenniereninsuffizienz*

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

### *Hypophysitis*

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

### *Diabetes mellitus Typ 1*

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

### *Immunvermittelte Nephritis mit Nierenfunktionsstörung*

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

Patienten mit immunvermittelter Nephritis mit Nierenfunktionsstörung sollen gemäß den in Tabelle 3-17 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### ***Andere immunvermittelte Nebenwirkungen***

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

Patienten mit anderen immunvermittelten Nebenwirkungen sollen entsprechend den in Tabelle 3-17 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### ***Abstoßung eines soliden Organtransplantats***

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

### ***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 3-17 behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### ***Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten***

Patienten mit folgenden Erkrankungen wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen: Basiswert des 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 3-18: Zusammenfassung zu Pharmakovigilanzaktivitäten und der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
<b>Wichtiges identifiziertes Risiko</b>		
Immunvermittelte Nebenwirkungen	<p><b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>SmPC Abschnitt 4.2, wo Vorgaben zu Aufschub oder Absetzen der Dosis gegeben werden</p> <p>SmPC Abschnitt 4.4, wo Angaben zur Rückverfolgbarkeit und Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen gegeben werden</p> <p>SmPC Abschnitt 4.8, wo immunvermittelte Nebenwirkungen gelistet werden</p> <p>Packungsbeilage Abschnitt 2 und Abschnitt 4, wo Angaben zu Anzeichen und Symptomen für die frühzeitige Erkennung/Identifizierung möglicher immunvermittelter Nebenwirkungen und die Aufforderung einer sofortigen Benachrichtigung des behandelnden Arztes bei Auftreten von Anzeichen und Symptomen gegeben werden</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b></p> <p>Patientenkarte</p> <p><b>Rechtsstatus:</b></p> <p>Verschreibungspflichtig</p>	<p><b>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</b></p> <p>Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</b></p> <p>Keine</p>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
<b>Wichtiges potenzielles Risiko</b>		
Reproduktions- und Entwicklungstoxizität	<p><b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</b>            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 behandelnden Arztes bei Auftreten von Anzeichen und Symptomen gegeben werden</p> <p><b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</b>            Keine</p> <p><b>Rechtsstatus:</b>            Verschreibungspflichtig</p>	<p><b>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</b>            Keine</p> <p><b>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</b>            Keine</p>
<b>Fehlende Informationen</b>		
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 immunvermittelten 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 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 3-19 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-19 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Einleitung/Überwachung medikamentöser Therapiemaßnahmen Infusion Infusionsbedingte Reaktionen	„Die Behandlung mit Tevibra® muss von in der Krebstherapie erfahrenen Ärzten eingeleitet und überwacht werden.“ (Seite 3, Abschnitt 4.2)  „Tevibra® ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss als Infusion verabreicht werden und darf nicht als intravenöse Druck- oder einmalige Bolusinjektion verabreicht werden.“  „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 Proteinbindungs Kapazität enthält. (Seite 7, Abschnitt 4.2)	Ja

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

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
6	Immunvermittelte Hautreaktionen	„Die Patienten sollten auf Anzeichen oder Symptome von SCARs (z. B. Vorzeichen eines Fiebers, grippeähnliche Symptome, Schleimhautläsionen oder fortschreitender Hauthausschlag) überwacht werden, und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden.“ (Seite 8, Abschnitt 4.4)	Ja
7	Immunvermittelte Endokrinopathien	„Bei immunvermittelten Endokrinopathien kann eine langfristige Hormonersatztherapie (hormone replacement therapy, HRT) erforderlich sein.“ (Seite 9, Abschnitt 4.4)	Nein
8	Schilddrüsensunktionswerte	„Die Patienten sollen (zu Beginn der Behandlung, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und je nach klinischer Bewertung) auf Veränderungen der Schilddrüsensfunktion 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 3-19, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-19 bei.

Nicht zutreffend.

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

Die Verfügbarkeit entsprechender Gebührenordnungspositionen für die in Tabelle 3-19 aufgeführten ärztlichen Leistungen wurde auf Basis des EBM mit dem Stand vom 3. 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 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. Bezuglich 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 3-20 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.

Tabelle 3-20: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studien-titel	Name des Studienre-gisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup>	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer über alle Prüf-stellen	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer an deutschen Prüf-stellen
Nicht zutreffend.								
<b>Gesamt</b>								
<b>In Prozent (%)</b>								
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.