

Dokumentvorlage, Version gemäß 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tislelizumab (Tevimbra[®])

BeOne Medicines Germany GmbH

Modul 3 C

*Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter
Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als
Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des
resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko bei
erwachsenen Patienten*

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
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	10
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.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	16
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	18
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	32
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	36
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	40
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	48
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	49
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	50
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	55
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	55
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	64
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	70
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	92
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	102
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	104
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	106
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	109
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	109
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	121
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	122
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	122
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	124
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	125
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	125
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	126
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	130

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	131
3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6	132

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: UICC-TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms (8. Auflage)	22
Tabelle 3-2: UICC-TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms (9. Auflage)	24
Tabelle 3-3: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach UICC (8. Auflage).....	26
Tabelle 3-4: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach UICC (9. Auflage).....	27
Tabelle 3-5: Subklassifikation des Stadium IIIA N2 nach Robinson	28
Tabelle 3-6: Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 – 34) in Deutschland.....	37
Tabelle 3-7: 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 – 34)	40
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	41
Tabelle 3-9: Herleitung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	45
Tabelle 3-10: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 – 34)	47
Tabelle 3-11: Prognostizierte Änderung des GKV-Anteils der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Tislelizumab	47
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	48
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	71
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	75
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	83
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	85
Tabelle 3-19: Jahrestherapienkosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	92
Tabelle 3-20: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für Tevimbra®	111
Tabelle 3-21: Zusammenfassung zu Pharmakovigilanzaktivitäten und der Maßnahmen zur Risikominimierung.....	123
Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	127
Tabelle 3-23: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	132

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Häufigkeit bekannter Treibermutationen beim NSCLC	19
Abbildung 3-2: Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 2019 – 2020 (nur gültige Werte)	21
Abbildung 3-3: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht ICD-10 C33 – C34, Deutschland 2016 – 2018	31
Abbildung 3-4: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C33 – 34, Deutschland 2019 bis 2020	38
Abbildung 3-5: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C33 – 34, Deutschland 1999 bis 2020/2021	39
Abbildung 3-6: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C33 – 34, Deutschland 1999 bis 2020/2021	39
Abbildung 3-7: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation	42

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
µg	Mikrogramm
Abs.	Absatz
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V.
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BRAF	Protoonkogen BRAF
BSC	Best-Supportive-Care
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
cm	Zentimeter
CPS	Combined Positive Score
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450-Enzym
DDR2	Discoidin Domain Receptor 2
Destatis	Statistisches Bundesamt
Dfl.	Durchstechflasche
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
dl	Deziliter

Abkürzung	Bedeutung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EEIG	European Economic Interest Grouping
EFS	Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival)
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EM	Erythema multiforme
EPAR	European Public Assessment Report
et al.	Und andere
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
EURD	European Reference Dates
Fc	Kristallisierbares Fragment (Fragment, Crystallizable)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
H ₂ -Rezeptor-antagonist	Arzneistoff, der eine Blockade von Histaminrezeptoren vom Typ 2 bewirkt
HER-2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
HR	Hazard Ratio
HRAS	Harvey Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
HRT	Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy)
IARC	Internationale Agentur für Krebsforschung (International Agency for Research on Cancer)
IC	Immunzelle (Immune Cell)
ICC	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (Investigator-Choosen Chemotherapy)

Abkürzung	Bedeutung
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Classification of Disease 10th edition)
ICI	Immuncheckpoint-Inhibitor(en)
IgG4	Immunglobulin G4
inkl.	Inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
i. v.	Intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten-Ratten-Sarkom-Virus-Onkogen
l	Liter
LK	Lymphknoten
LPI	Last Patient In
LPFV	Letzter Patient, erste Visite (Last Patient First Visit)
M	Multilevel
M	Fernmetastasen (im Kontext der TNM-Klassifizierung)
m	Meter
mm	Millimeter
m ²	Quadratmeter
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MET	Protoonkogen MET
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MPR	Major Pathological Response
MRT	Magnetresonanztomographie

Abkürzung	Bedeutung
n	Anzahl der Patienten mit einem Ereignis pro Studienarm
N	Lymphknoten (Nodus)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NRAS	Neuroblastoma Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
NSCLC	Nicht-kleinzeliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
OPS	Operationen- und Prozeduren-Schlüssel
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
pCR	Pathologische Komplettremission (Pathological Complete Response)
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Cell Death Ligand 1
PET-CT	Positronenemissionstomographie-Computertomographie
periNSCLC	perioperative Behandlung des NSCLC
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
Plastikfl.	Plastikflasche
PSUR	Regelmäßiger aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Report)
PZN	Pharmazentralnummer
Q3W	Einmal alle drei Wochen (Once Every 3 Weeks)
Q4W	Einmal alle vier Wochen (Once Every 4 Weeks)
Q6W	Einmal alle sechs Wochen (Once Every 6 Weeks)
RET	Protoonkogen RET
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
ROS1	Protoonkogen ROS1
S3	Leitlinien-Entwicklungsstufe S3 der AWMF: Die Leitlinie hat alle Elemente einer systematischen Entwicklung durchlaufen
SCAR	Schwere kutane Nebenwirkung (Severe Cutaneous Adverse Reaction)

Abkürzung	Bedeutung
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SmPC	Summary of Product Characteristics
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdaten-Analysen
T	Primärtumor
TAP	Tumor Area Positivity
TEN	Toxische epidermale Nekrose
TNM	Tumor-Nodus-Metastasen
TPS	Tumor Proportion Score
TRM	Tumorregister München
U	Unilevel
u. a.	Unter anderem
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)
US	Vereinigte Staaten (United States)
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
wt	Wildtyp
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[®]) ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko bei erwachsenen Patienten angezeigt (1).

Die BeOne Medicines Germany GmbH (im Folgenden BeOne Medicines) sieht in Übereinstimmung mit den vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) im vorliegenden Anwendungsgebiet die folgende zVT-Option als relevant an:

- Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung

Darüber hinaus stellen aus Sicht von BeOne Medicines die weiteren zur perioperativen Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) ebenfalls zVT-Optionen dar. Daher sind auch die folgenden zVT-Optionen für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen:

- Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell- Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1)-Expression $\geq 1\%$)

- Durvalumab in Kombination mit platinbasiertter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung

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 27.02.2025 statt. Die zVT-Optionen für die Nutzenbewertung von Tislelizumab wurden auf Grundlage des geplanten Anwendungsgebietes bestimmt und im Rahmen der finalen Fassung der Niederschrift zum Beratungsgespräch (Vorgangsnummer: 2024-B-331) schriftlich mitgeteilt (2).

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

- Neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie gefolgt von einer adjuvanten Behandlung mit Best-Supportive-Care (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$)

oder

- Pembrolizumab in Kombination mit platinbasiertter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung

Tislelizumab ist indiziert für die perioperative Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko, welche ein Gesamtkonzept für den kurativen Therapieansatz im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt (1). Gemäß dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse stellt aus Sicht von BeOne Medicines eine perioperative Therapie, bei der die neoadjuvante und die adjuvante Behandlung mit demselben ICI aufeinanderfolgen, den Behandlungsstandard im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Aus diesem Grund sieht BeOne die im Anwendungsgebiet zugelassenen ICI Pembrolizumab, Nivolumab (für Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$) und Durvalumab als geeignete zVT-Optionen.

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.

Grundlegend stimmt BeOne Medicines den Herleitungsschritten zur zVT anhand der genannten Kriterien 1 bis 4 gemäß § 6 der Verfahrensordnung (VerfO), 5. Kapitel zu. Jedoch kommt BeOne Medicines basierend auf dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse (Kriterium 4) zum Schluss, dass ausschließlich eine perioperative Behandlung mit einem der folgenden im Anwendungsgebiet zugelassenen ICI die zVT für Tislelizumab darstellt:

- Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung

oder

- Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung (nur für Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$)

oder

- Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung

Im Folgenden wird diese Schlussfolgerung näher erläutert:

Gemäß § 6 Absatz 3 VerfO G-BA, 5. Kapitel muss die zVT eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt haben. Die perioperative Therapie, insbesondere unter Einbeziehung von ICI, hat sich in Deutschland als neuer Standard beim resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko etabliert. Die onkologischen Fachgesellschaften, die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO) und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO), haben sich während der mündlichen Anhörung zu Pembrolizumab (D-1059) eindeutig für eine perioperative Therapie mit ICI ausgesprochen (3, 4). In einem explorativen Vergleich zweier Studien konnte, unabhängig vom PD-L1-Status, ein Vorteil im ereignisfreien Überleben (EFS) für die perioperative Behandlung gegenüber einer alleinigen neoadjuvanten Behandlung mit Nivolumab gezeigt werden (5). Insbesondere für Patienten, die nach der neoadjuvanten

Behandlung keine pathologische Komplettremission (pCR) erreicht haben, ergeben sich deutliche Vorteile durch eine Fortführung der ICI-Therapie in der adjuvanten Behandlung, was auf die Mehrheit der Patienten zutrifft (3, 4, 6, 7). Auch für die Gesamtpopulation unabhängig von einer pCR zeigen sich deutliche Vorteile durch eine perioperative ICI-Therapie (6, 7). Zudem wurde ein Vorteil für ICI gegenüber Best-Supportive-Care (BSC) im krankheitsfreien Überleben in der adjuvanten Behandlung nachgewiesen (8, 9). Bei einer neoadjuvanten Behandlung mit einem ICI gefolgt von einer adjuvanten Behandlung mit BSC fehlt den Patienten die kontinuierliche immunologische Unterstützung in der adjuvanten Behandlung, um etwaige, nicht sichtbare Tumorreste zu bekämpfen (9, 10). Damit steht den Patienten ein zentraler Baustein des perioperativen Gesamtkonzepts nicht zur Verfügung. Aus Sicht von BeOne Medicines stellt aufgrund der Überlegenheit von ICI eine Therapie mit BSC in der adjuvanten Behandlung keine geeignete Therapieoption für die Zielpopulation von Tislelizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

Die Empfehlung einer perioperativen Therapie mit ICI wurde bereits in die deutsche Onkopedia-Leitlinie der DGHO sowie die S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) für Patienten mit resezierbarem NSCLC aufgenommen (9, 10). Für die perioperative Behandlung von Erwachsenen mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko sind in Europa die ICI Tislelizumab, Pembrolizumab, Nivolumab und Durvalumab zugelassen (1, 10-13). Die Zielpopulation von Tislelizumab stimmt mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Pembrolizumab und Durvalumab überein (1, 11, 14). Im Vergleich zu Nivolumab, welches gemäß Zulassung lediglich bei Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$ eingesetzt werden kann, deckt Tislelizumab ein größeres Anwendungsgebiet ab (1, 15). Die Zulassungen für Nivolumab (April 2025) und Durvalumab (März 2025) erfolgten kurz nach dem für Tislelizumab durchgeführten Beratungsgespräch beim G-BA und konnten daher seitens des G-BA bei der Festlegung der zVT noch nicht berücksichtigt werden (2, 12, 13). Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse ist die zVT anzupassen. Aufgrund der neu zugelassenen ICI im vorliegenden Anwendungsgebiet sowie der Empfehlung einer perioperativen Therapie in den deutschen Leitlinien stellt ausschließlich eine perioperative Behandlung mit einem der folgenden ICI eine adäquate zVT für die Zielpopulation von Tislelizumab dar: Pembrolizumab, Nivolumab für Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$ oder Durvalumab.

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-331 und den Angaben in den Fachinformationen zu Tislelizumab, Pembrolizumab, Nivolumab und Durvalumab (1, 2, 11, 14, 15). Darüber hinaus werden die Angaben zum aktuellen Therapiestandard im Anwendungsbereich anhand der für Deutschland gültigen evidenzbasierten Leitlinien der DGHO und der AWMF, sowie durch Fachliteratur belegt (3, 9, 10).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. BeOne Medicines Ireland Limited. Fachinformation: Tevibra 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-331 - Tislelizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie als neoadjuvante Behandlung und Tislelizumab als adjuvante Behandlung nach chirurgischer Resektion bei Patienten mit resezierbarem (Tumore \geq 4 cm oder nodal positivem) NSCLC. 2025.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses, hier: Pembrolizumab (D-1059). 2024.
4. Meng Y, Zhang Q, Wu R, Li H, Wang Z, Yao Y, et al. Efficacy and safety of perioperative, neoadjuvant, or adjuvant immunotherapy alone or in combination with chemotherapy in early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Ther Adv Med Oncol. 2024;16:17588359241284929.
5. Forde PM, Peters S, Donington J, Meadows-Shropshire S, Tran P, Lucherini S, et al. PL02.08 Perioperative vs Neoadjuvant Nivolumab for Resectable NSCLC: Patient-Level Data Analysis of CheckMate 77T vs CheckMate 816. Journal of Thoracic Oncology. 2024;19(10):S2.
6. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2023;389(6):491-503.
7. Cascone T, Awad MM, Spicer JD, He J, Lu S, Sepesi B, et al. Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med. 2024;390(19):1756-69.
8. Filip E, Altorki N, Zhou C, Csoszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021;398(10308):1344-57.

9. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 4.0 - April 2025, AWMF-Registernummer: 020-007OL. 2025.
10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. Onkopedia Leitlinien Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). In Griesinger et al. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). 2025.
11. Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation: KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juni 2025]. 2025.
12. European Commission (EC). Commission Implementing Decision of 31.3.2025 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2018)6289 final for "Imfinzi - durvalumab", a medicinal product for human use. 2025.
13. European Commission (EC). Commission Implementing Decision of 23.4.2025 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2015)4299 final for "OPDIVO - nivolumab", a medicinal product for human use following an assessment of a periodic safety update report under Article 28 of Regulation (EC) No 726/2004. 2025.
14. AstraZeneca AB. Fachinformation: IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juli 2025]. 2025.
15. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation: OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Filmtabletten [Stand: Mai 2025]. 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[®]) ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko bei erwachsenen Patienten angezeigt (1).

Grundlagen der Erkrankung

Lungenkarzinome, klassifiziert nach der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Disease, ICD)-10 C33 bis C34, repräsentieren primär pulmonale epitheliale Malignome. Im Jahr 2021 erkrankten 24.258 Frauen und 35.170 Männer an bösartigen Tumoren der Lunge, 17.413 Frauen und 27.225 Männer verstarben an dieser Erkrankung (2, 3). Damit stellt das Lungenkarzinom bei Männern die häufigste und bei Frauen die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache dar. Das Lungenkarzinom gehört zu den prognostisch ungünstigen Tumoren, was sich in einer niedrigen relativen 5-Jahres-Überlebensrate von rund 25 % bei Frauen und 19 % bei Männern ausdrückt (2). Das Lungenkarzinom wird histologisch in die kleinzellige (Small Cell Lung Cancer, SCLC) und die nicht-kleinzellige (NSCLC) Form unterteilt, wobei das NSCLC ca. 80 % aller Lungenkarzinome umfasst (4-6).

Die Erkrankung wird nachfolgend im Hinblick auf die Histologie und Pathogenese, Diagnostik und Klassifikation, Symptomatik und klinischem Verlauf, Therapieempfehlungen sowie Prognose des Lungenkarzinoms charakterisiert, wobei der Fokus auf die Patienten in der Zielpopulation von Tislelizumab gelegt wird.

Für die Zielpopulation von Tislelizumab erwachsener Patienten mit resektbarem NSCLC und hohem Rezidivrisiko ist eine kurative Therapie angezeigt. Tislelizumab wird im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie als neoadjuvante Behandlung, gefolgt von einer adjuvanten Behandlung mit Tislelizumab als Monotherapie nach chirurgischer Resektion, angewandt (1).

Histologie und Pathogenese

Histologie

Angesichts großer klinischer Unterschiede (u. a. Tumoriologie, Therapieansprechen) wird das Lungenkarzinom in zwei grundlegende Subtypen, das NSCLC und das SCLC, unterteilt (7, 8). Das NSCLC umfasst hierbei ca. 80 % und das SCLC ca. 20 % aller Lungenkarzinome (4, 5). Gemäß der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) und der Internationalen Agentur für Krebsforschung (International Agency for Research on Cancer, IARC) erfolgt die Klassifikation anhand der Morphologie und der Immunhistochemie maligner Tumoren der Lunge in histologische Subtypen wie z. B. das Plattenepithelkarzinom, das Adenokarzinom, das großzellige Karzinom sowie das neuroendokrine Karzinom (9). Die dominierenden histologischen Subtypen des NSCLC sind das Plattenepithelkarzinom, in ca. einem Drittel der Fälle und die nicht-plattenepithelialen Karzinome in ca. zwei Dritteln der Fälle (4-6).

Therapieorientierende Leitlinien wie die S3-Leitlinie der AWMF und die Onkopedia-Leitlinie der DGHO unterscheiden beim NSCLC zwischen dem Plattenepithelkarzinom und dem Nicht-Plattenepithelkarzinom (6, 10).

Molekularpathogenese

Lungenkarzinome entstehen in einem komplexen, mehrstufigen Prozess. Durch die Akkumulation von genetischen Veränderungen können normale Zellfunktionen gestört werden, die den Tumorprogress fördern (6). Für das NSCLC wurden zahlreiche genetische Veränderungen, sogenannte Treibermutationen, in den Krebszellen identifiziert, die für das Krebszellwachstum verantwortlich sind (Abbildung 3-1).

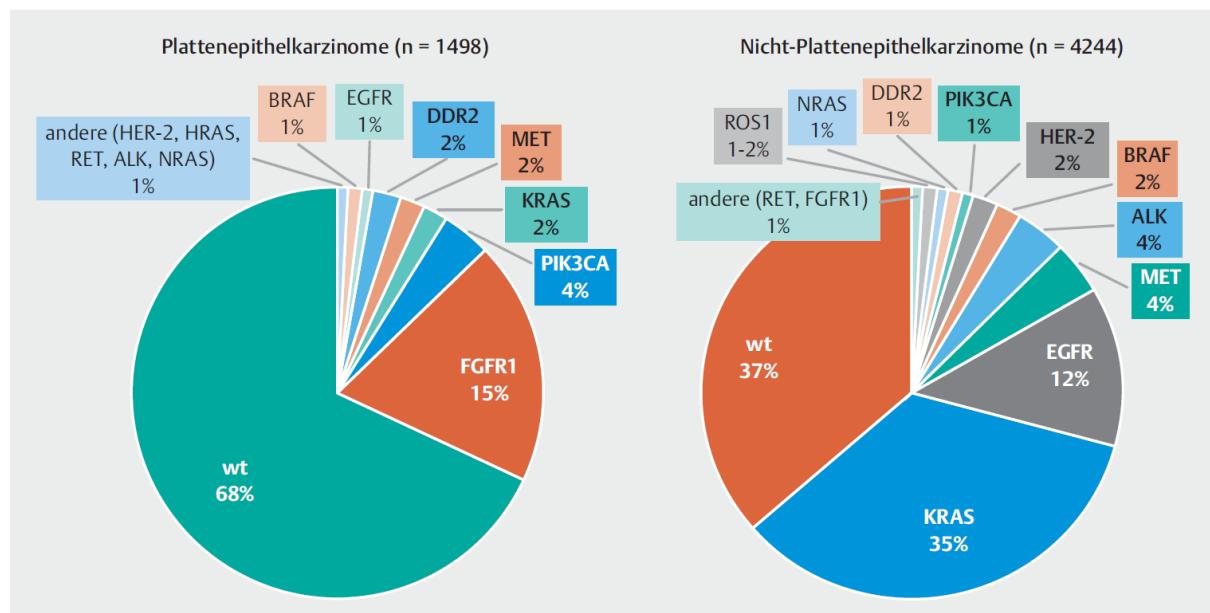


Abbildung 3-1: Häufigkeit bekannter Treibermutationen beim NSCLC

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (4)

Das Tumorwachstum kann beim Vorliegen onkogener Treibermutationen häufig effektiv durch die Inhibition eines einzelnen bzw. einiger weniger Onkogene gehemmt werden. Die Identifizierung dieser Treibermutationen ermöglicht daher den Einsatz zielgerichteter Therapien (11-15). Zu den Treibermutationen, für die zielgerichtete Therapien verfügbar sind, gehören beispielsweise die folgenden genetischen Veränderungen: Mutationen im epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR)-Gen, Translokationen im anaplastischen Lymphomkinase (ALK)-Gen und Mutationen in den Protoonkogenen BRAF oder ROS1 (6, 10). Trotz der Vielzahl an bekannten Treibermutationen im NSCLC, fehlt es an verfügbaren zugelassenen Therapieoptionen zur Behandlung aller Subtypen des NSCLC.

Risikofaktoren

Eine wichtige Rolle in der Pathogenese spielen neben einer genetischen Disposition auch Umweltfaktoren und der Lebensstil. Häufig resultiert ein erhöhtes Risiko einer Lungenkarzinomerkrankung aus der Exposition gegenüber krebserregenden Substanzen (Karzinogenen) (6).

Zu den bekanntesten Karzinogenen von Lungenkarzinomen gehören die bei der Verbrennung von Tabak entstehenden Schadstoffe. Rauchen ist der Hauptsrisikofaktor für Lungenkarzinom und ist für mehr als vier von fünf Todesfällen bedingt durch ein Lungenkarzinom verantwortlich. Dabei wird die Höhe des Lungenkarzinomrisikos durch die Dauer und das Ausmaß des Rauchens bedingt. Das Risiko erhöht sich proportional zur Anzahl der täglich gerauchten Zigarettenpackungen (ein Packungsjahr entspricht dem Konsum einer Packung (20 Zigaretten) pro Tag für ein Jahr). Das Lungenkarzinomrisiko wird weiterhin durch passives Rauchen gesteigert, wobei das Risiko für Passivraucher etwa 24 % bis 37 % höher liegt als bei Nichtrauchern (6, 10).

Zu den weiteren Risikofaktoren für Lungenkarzinome gehören insbesondere berufsbedingte Expositionen gegenüber Substanzen wie Asbestfasern, polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen, Chrom(VI)-Verbindungen, Arsenverbindungen, Haloethern, Quarzstaub und Nickelverbindungen. Zusätzlich tragen umweltbedingte Karzinogene wie ionisierende Strahlung, Feinstaub sowie Industrie- und Feinstaubabgase zur Entstehung von Lungenkarzinomen bei. Ein gemeinsames Auftreten dieser Faktoren in Kombination mit dem Rauchen verstärkt das Risiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken (6, 10).

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Die Häufigkeit von Lungenkarzinomen hängt sowohl von Alter und Geschlecht als auch von den zuvor genannten Risikofaktoren ab. Das Risiko, an einem Lungenkarzinom zu erkranken, nimmt mit dem Alter zu. Für Männer liegt das mediane Erkrankungsalter bei etwa 70 Jahren und für Frauen bei etwa 69 Jahren (2).

Gemäß des Robert Koch-Instituts (RKI) ist die standardisierte Erkrankungsrate für das Lungenkarzinom für Männer mit 51,8 pro 100.000 Personen deutlich höher als für Frauen mit 31,4 pro 100.000 Personen. Auch die altersstandardisierten Sterberaten aufgrund eines Lungenkarzinoms sind bei Männern höher. Diese lagen bei Männern für das Jahr 2021 bei 39,9 pro 100.000 verglichen mit 22,1 pro 100.000 bei Frauen. Folglich sind Lungenkarzinome die Ursache für 22,2 % aller karzinombedingten Todesfälle bei Männern und für 16,3 % bei Frauen (2). Die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten haben sich über die Zeit bei Männern und Frauen gegenläufig entwickelt. Seit Ende der 1990er Jahre sinken die Raten bei den Männern kontinuierlich, während sie bei den Frauen im gleichen Zeitraum ansteigen. Diese Entwicklung ist möglicherweise auf die unterschiedlichen Rauchgewohnheiten in den vergangenen Jahrzehnten zurückzuführen (2).

Die Erstdiagnose erfolgt mit 27 % bei den Frauen und 30 % bei den Männern in Stadium II bis III und ist somit zwischen den Geschlechtern vergleichbar. (Abbildung 3-2) (2). Für diese Patienten kommt in den meisten Fällen eine kurative Therapie infrage (6, 10).

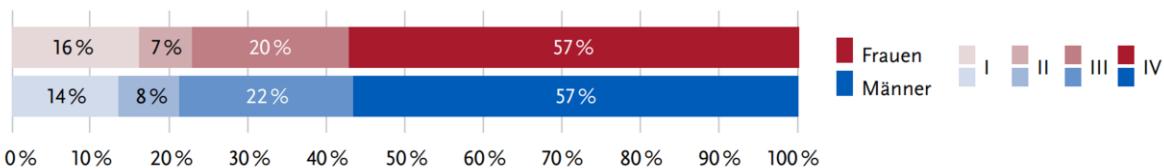


Abbildung 3-2: Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht, ICD-10 C33 – C34, Deutschland 2019 – 2020 (nur gültige Werte)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (2)

Diagnostik und Klassifikation

Diagnostik

Aufgrund des zunächst weitgehend symptomarmen Krankheitsverlaufs erfolgt die Diagnose meist erst in einem fortgeschrittenen Stadium. Bei Verdacht auf Lungenkarzinom erfolgt die Erstdiagnose mittels klinischer Untersuchungen und bildgebender Verfahren (u. a. Anamnese, Laborparameter, Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Bronchoskopie) (6, 10). Eine pathologische Analyse einer Tumorprobe, meist mittels einer transthorakalen Biopsie, dient der histologischen Sicherung und Differenzialdiagnose des Lungenkarzinoms (6, 10).

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

Schätzungsweise könnten circa fünf von 1.000 Personen innerhalb von etwa zehn Jahren durch den Einsatz von Low-Dose-CT davor bewahrt werden, an einem Lungenkarzinom zu versterben. Das heißt, dass für einen Teil der gescreenten Personen die Lebenszeit im Vergleich zu nicht-gescreenten Personen verlängert werden könnte (16).

TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung

Nach gesicherter Diagnose eines primären Lungenkarzinoms erfolgt eine anschließende Ausbreitungsdiagnostik unter Berücksichtigung der klinischen Symptome. Ein mögliches Auftreten von Metastasen in allen Körperregionen ist in späteren Stadien der Erkrankung bezeichnend für das NSCLC (6). Die Ausbreitungsdiagnostik und damit verbundene Stadieneinteilung (Staging) erfolgt ebenfalls mittels bildgebender Verfahren (z. B. Ganzkörper-Positronenemissionstomographie-Computertomographie (PET-CT), Schädel-MRT/CT, Sonographie) (6). Das Tumorstadium spiegelt die Ausbreitung eines Tumors wider und kann mittels der Tumor-Nodus-Metastasen (TNM)-Klassifikation bestimmt werden. Die TNM-Klassifikation berücksichtigt die Tumorausdehnung (T-Status), die Anzahl der befallenen Lymphknoten (N-Status) und das Auftreten von Fernmetastasen (M-Status) (17). Die aktualisierte und überarbeitete 9. Auflage des TNM-Staging-Systems wurde von der Union for International Cancer Control (UICC) und dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) basierend auf den Empfehlungen der International Association for the Study of Lung Cancer entwickelt. Neben einer neuen Unterteilung der N2- und M1c-Deskriptoren enthält diese auch Änderungen hinsichtlich der Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms (6, 18).

Da sich die S3-Leitlinie der AWMF, wie auch die Zulassungsstudie RATIONALE 315, auf die Klassifikation UICC8 (Tabelle 3-1) und die Onkopedia-Leitlinie der DGHO auf die Klassifikation UICC9 (Tabelle 3-2) bezieht, werden im Folgenden beide Stadieneinteilungen dargestellt (6, 10, 19, 20). Die Änderungen von der 8. zur 9. Auflage sind für die UICC-TNM-Klassifikation in Tabelle 3-2 jeweils in **fett** hervorgehoben.

Tabelle 3-1: UICC-TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms (8. Auflage).

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
T (Tumorausdehnung)	Tis	Carcinoma in situ
	T1	Größter Durchmesser ≤ 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
	T1a(mi)	Minimal invasives Adenokarzinom (Adenokarzinom mit lepidischem Wachstumsmuster ≤ 3 cm in der größten Ausdehnung mit einem soliden Anteil < 5 mm Durchmesser)
	T1a	Größter Durchmesser ≤ 1 cm
	T1b	Größter Durchmesser > 1 und ≤ 2 cm
	T1c	Größter Durchmesser > 2 und ≤ 3 cm
	T2	Größter Durchmesser > 3 und ≤ 5 cm oder Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina, aber ohne direkte Invasion der Carina <i>oder</i> Infiltration der viszeralen Pleura <i>oder</i>

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
		tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen
	T2a	Größter Durchmesser > 3 und \leq 4 cm
	T2b	Größter Durchmesser > 4 und \leq 5 cm
	T3	Größter Durchmesser > 5 aber \leq 7 cm <i>oder</i> Infiltration von Thoraxwand (inkl. parietale Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus, oder parietales Perikard <i>oder</i> zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
	T4	Größter Durchmesser > 7cm <i>oder</i> mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, oder Carina <i>oder</i> zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen
N (Lymphknoten)	N0	Keine Lymphknotenmetastasen
	N1	Metastase(n) in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
	N2	Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten
M (Fernmetastasen)	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastase(n)
	M1a	Separate(r) Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen <i>oder</i> Pleura mit knotigem Befall <i>oder</i> maligner Pleuraerguss <i>oder</i> maligner Perikarderguss
	M1b	Eine solitäre Fernmetastase in einem solitären extrathorakalen Organ
	M1c	Mehrere Fernmetastasen (> 1) in einem oder mehreren Organen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		
Quelle: (21)		

Tabelle 3-2: UICC-TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms (9. Auflage).

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
T (Tumorausdehnung)	Tis	Carcinoma in situ
	T1	Größter Durchmesser \leq 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt
	T1a(mi)	Minimal invasives Adenokarzinom (Adenokarzinom mit lepidischem Wachstumsmuster \leq 3 cm in der größten Ausdehnung mit einem soliden Anteil $<$ 5 mm Durchmesser)
	T1a	Größter Durchmesser \leq 1 cm
	T1b	Größter Durchmesser $>$ 1 und \leq 2 cm
	T1c	Größter Durchmesser $>$ 2 und \leq 3 cm
	T2	Größter Durchmesser $>$ 3 und \leq 5 cm oder Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Carina, aber ohne direkte Invasion der Carina <i>oder</i> Infiltration der viszeralen Pleura <i>oder</i> tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen, Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen
	T2a	Größter Durchmesser $>$ 3 und \leq 4 cm
	T2b	Größter Durchmesser $>$ 4 und \leq 5 cm
	T3	Größter Durchmesser $>$ 5 aber \leq 7 cm <i>oder</i> Infiltration von Thoraxwand (inkl. parietale Pleura und Superior Sulcus), N. phrenicus, oder parietales Perikard <i>oder</i> zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
	T4	Größter Durchmesser $>$ 7 cm <i>oder</i> mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, N. laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, oder Carina <i>oder</i> zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
N (Lymphknoten)	N0	Keine Lymphknotenmetastasen
	N1	Metastase(n) in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten
	N2	
	N2a	Singuläre LK Metastase in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten
	N2b	Multiple N2 LK Metastasen (ipsilateral mediastinal und/oder subkarinal)
	N3	Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten
M (Fernmetastasen)	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastase(n)
	M1a	Separate(r) Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen <i>oder</i> Pleura mit knotigem Befall <i>oder</i> maligner Pleuraerguss <i>oder</i> maligner Perikarderguss
	M1b	Eine solitäre Fernmetastase in einem solitären extrathorakalen Organ
	M1c1	Mehrere Fernmetastasen (> 1) in einem extrathorakalen Organ
	M1c2	Mehrere Fernmetastasen in mehreren extrathorakalen Organen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		
Änderungen gegenüber der 8. Auflage der UICC-TNM-Klassifikation sind fett hervorgehoben.		
Quelle: (6, 18)		

Basierend auf der TNM-Klassifikation werden Lungenkarzinome in vier UICC-Stadien unterteilt, die Auskunft über die Prognose und Therapiemöglichkeiten der Erkrankung geben. Die Stadieneinteilung erfolgt gemäß der 8. Auflage (Tabelle 3-3) und der 9. Auflage (Tabelle 3-4). Änderungen von der 8. zur 9. Auflage sind in Tabelle 3-4 in fett hervorgehoben. In den frühen Stadien (Stadium I und II) ist der Tumor klein und lokal auf die Lunge oder einige wenige regionäre Lymphknoten begrenzt, während in den fortgeschrittenen Stadien (Stadium III und IV) größere Primärtumoren vorkommen oder weiter entfernte Lymphknoten betroffen sind. Entsprechend ist eine chirurgische Resektion des Tumors in den frühen Stadien I und II sowie häufig im Stadium IIIA möglich, muss aber im Stadium IIIB patientenindividuell entschieden werden (6). Stadium IV eines Lungenkarzinoms entspricht dem Endstadium der Erkrankung und geht mit einer schlechten Prognose einher, wobei zu diesem Zeitpunkt in der Regel keine kurative therapeutische Behandlung mehr möglich ist (6).

Tabelle 3-3: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach UICC (8. Auflage).

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a-b	N3	M0
	T2a-b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	Jedes T	Jedes N	M1a
	Jedes T	Jedes N	M1b
IVB	Jedes T	Jedes N	M1c
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			
Quelle: (21)			

Tabelle 3-4: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach UICC (9. Auflage).

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T1a-c	N1	M0
IIB	T1a-c	N2a	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c	N2b	M0
	T2a-b	N2a	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2a	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a-b	N3	M0
	T2a-b	N2b	M0
	T2a-b	N3	M0
	T3	N2b	M0
	T4	N2a/b	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	Jedes T	Jedes N	M1a
	Jedes T	Jedes N	M1b
IVB	Jedes T	Jedes N	M1c1
	Jedes T	Jedes N	M1c2
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Änderungen gegenüber der 8. Auflage der UICC-TNM-Klassifikation sind fett hervorgehoben. Quelle: (6, 18)			

Da die Tumoren in Stadium IIIA eine hohe Heterogenität aufweisen, erfolgt hier eine zusätzliche Einteilung nach Robinson, die für therapeutische Entscheidungen relevant ist (Tabelle 3-5). Teile der Subklassifikation nach Robinson wurden mittlerweile in die UICC9 Klassifikation übernommen (6, 22).

Tabelle 3-5: Subklassifikation des Stadium IIIA N2 nach Robinson

Stadium	Beschreibung
IIIA ₁	Inzidentelle Lymphknotenmetastasen in einer oder mehreren Lymphknotenstationen nach postoperativer Aufarbeitung im Präparat
IIIA ₂	Intraoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation
IIIA ₃ *	Präoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer oder mehreren Lymphknotenstationen (PET, Mediastinoskopie, Biopsie), potenziell resektabel
IIIA ₄	Ausgedehnte („bulky“) oder fixierte N2-Metastasen oder Metastasen in mehreren Lymphknotenstationen (mediastinale Lymphknoten > 2 – 3 cm) mit extrakapsulärer Infiltration; nicht resektabel
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert	
*: Klinisch ist in diesem Stadium eine weitere Unterteilung in unilevel (U) und multilevel (M) sinnvoll	
Quelle: (6, 22)	

Histologische Bestimmung der PD-L1-Expression

Die histologische Bestimmung der PD-L1-Expression auf den Tumorzellen und den tumor-infiltrierenden Immunzellen (Immune Cells, IC) ist von großer Bedeutung für die Therapiewahl und das prognostizierte Therapieansprechen des NSCLC (6, 10). Aufgrund der zunehmenden Verfügbarkeit von Anti-PD-L1 sowie Anti-Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1)-gerichteten monoklonalen Antikörpern, die für die Behandlung des Lungenkarzinoms zugelassen sind, ist eine Testung auf PD-L1-Expression bedeutsam für die Therapieplanung. Die Bestimmung der PD-L1-Expression erfolgt mithilfe verschiedener qualifizierter immunhistochemischer Analyseverfahren unter Verwendung einer formalinfixierten, paraffingebetteten Tumorbiopsieprobe (23, 24). In Abhängigkeit vom verwendeten Testverfahren wird das Ergebnis als Prozentsatz positiver Tumorzellen (Tumor Proportion Score, TPS), positiver tumorinfiltrierender IC oder als eine Kombination beider Werte (Combined Positive Score, CPS) angegeben. Eine weitere Methode zur Bestimmung der PD-L1-Expression ist der Tumor Area Positivity (TAP)-Score. Der TAP-Score wird durch visuelle Schätzung der Fläche der PD-L1-positiven Tumor- und IC im Verhältnis zur gesamten Tumorfäche bestimmt. Gemäß der Leitlinien der DGHO sowie der AWMF wird für Patienten mit NSCLC eine Bestimmung der PD-L1-Expression vor Therapiebeginn empfohlen (6, 10, 25). Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist Tislelizumab unabhängig von der PD-L1-Expression zugelassen (1).

Symptomatik und klinischer Verlauf

Erkrankungssymptomatik

Im Frühstadium treten beim Lungenkarzinom meist keine klinischen Symptome auf. Daher wird das Lungenkarzinom häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, wenn bereits Beschwerden auftreten. Ungefähr ein Drittel der Patienten werden bei der Erstdiagnose den Stadien II und III zugeteilt, in denen ein kurativer Therapieansatz in Frage kommt (Abbildung 3-2) (2). Bei der Erstvorstellung weisen die Patienten oft bereits Symptome auf, die in Folge einer fortgeschrittenen Primärerkrankung oder Metastasierung auftreten. Die lokale Ausbreitung des Tumors verursacht charakteristische Symptome wie Husten, Bluthusten (Hämoptysie), Atemnot (Dyspnoe) und Thoraxschmerzen. Weitere allgemeine Symptome können u. a. Gewichtsverlust, Schwäche, Fieber und Nachtschweiß sein (6, 10). Die Krankheitsprogression geht sowohl mit einer erhöhten Prävalenz als auch Ausprägung der Symptome einher (26).

Insgesamt führt die ausgeprägte Symptom- und Krankheitslast bei Patienten mit Lungenkarzinom zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität (27).

Begleiterscheinungen und Langzeitfolgen

Neben den krankheitsbedingten Symptomen kann auch die Therapie in Form von einer Operation oder Chemotherapie zu erheblichen gesundheitlichen Einschränkungen und Folgeerscheinungen führen (10). Zu den bekannten Nebenwirkungen einer Chemotherapie zählen u. a. Übelkeit, Erbrechen und Schmerzen. Darüber hinaus ist auch die psychische Belastung bei Patienten mit NSCLC erheblich. So ist nicht nur während der Behandlung die psychische Belastung mit körperlichen Symptomen assoziiert, sondern auch postoperativ besteht die Angst vor einer Rückkehr der Erkrankung (28, 29). Dies legt nahe, dass neben der Behandlung des Lungenkarzinoms auch eine psychische Versorgung der Patienten einen wesentlichen Einfluss auf den gesundheitlichen Zustand haben kann.

Prognose

Das Lungenkarzinom geht für die Patienten weiterhin mit einer ungünstigen Prognose einher. Mehr als 30 % der Patienten versterben innerhalb des ersten Jahres nach der Diagnose. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für Frauen ist gering (ca. 25 %) und liegt für Männer (ca. 19 %) noch niedriger (2). Ein Hauptgrund für die schlechten Heilungsaussichten beim Lungenkarzinom ist die häufig verzögerte Diagnose in einem bereits fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, da die frühen Symptome wie Husten unspezifisch sind und die charakteristischen Symptome erst im Verlauf der Erkrankung auftreten (2, 30).

Die Prognose für Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium ist deutlich schlechter, da die Überlebenswahrscheinlichkeit mit der Krankheitsprogression abnimmt (Abbildung 3-3). Bei einer Diagnose in Stadium II oder III besteht ein kurativer Therapieanspruch. Dennoch liegt in Stadium II die relative 5-Jahres-Überlebensrate nur bei 50 % für Frauen und bei 46 % für Männer und nimmt in Stadium III weiter ab auf 27 % bei den Frauen und 20 % bei den Männern mit NSCLC (2). Die schlechte Prognose beim NSCLC ist auf das hohe Rezidivrisiko nach der operativen Tumorentfernung zurückzuführen. In ca. 50 % aller Fälle entwickeln die Patienten ein Rezidiv, wobei das Rezidivrisiko in den ersten vier Jahren nach einer vollständigen Resektion am höchsten ist. Die Überlebenszeit von Patienten mit NSCLC im Stadium IB bis IIA mit Rezidiv fünf Jahre nach einer vollständigen Resektion beträgt 31,3 Monate und ist damit deutlich kürzer als bei Patienten ohne Rezidiv (64,7 Monate). Besonders die Entstehung eines Rezidivs im ersten Jahr nach der Behandlung senkt die Überlebenszeit deutlich (24,1 Monate) (31). Weiterhin sind verschiedene Aspekte (längere Rauchdauer, größere Tumogröße und das Vorhandensein von Lymphknoten) mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert (32).

In den letzten Jahren hat die Integration von spezifischeren Therapien, wie z. B. ICI in den deutschen Versorgungsalltag von Patienten mit NSCLC die Prognose vieler Patienten deutlich verbessert (6).

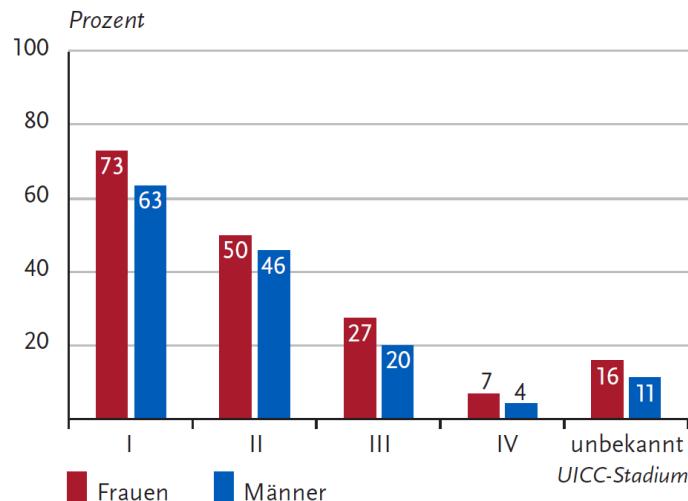


Abbildung 3-3: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht ICD-10 C33 – C34, Deutschland 2016 – 2018

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (33)

Charakterisierung der Zielpopulation

Die zugrunde liegende Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit rezeptierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko. Tislelizumab wird im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach chirurgischer Resektion eingesetzt (1).

In diesem Anwendungsgebiet von Tislelizumab ist der Therapieansatz kurativ. Aufgrund des Stadiums der Erkrankung steht die vollständige Genesung und damit die Verlängerung des Gesamtüberlebens der Patienten im Vordergrund.

Die Kombination aus neoadjuvanter Immunchemotherapie gefolgt von einer adjuvanten Immuntherapie hat das Ziel, mikroskopisch verbleibende Tumorzellen frühzeitig zu eliminieren und so das Risiko für ein Rezidiv deutlich zu reduzieren. Eine effektive Systemtherapie vor und nach der Operation kann dadurch wesentlich zur Verbesserung der langfristigen Prognose und der Lebensqualität der Patienten beitragen (6, 10).

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

Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet (Stadium II bis IIIB) werden mit dem Ziel einer Heilung behandelt. Im Fokus der kurativen Behandlungssituation steht die vollständige Genesung und damit die Verlängerung des Gesamtüberlebens der Patienten. Damit einher geht die vollständige Tumorentfernung (R0-Resektion). Abhängig von der molekularen Charakterisierung des Tumors und der Stadieneinteilung, können neben der Operation unterstützend neo-/adjuvante oder perioperative systemische Therapien zum Einsatz kommen (6, 10).

Therapieempfehlungen in der perioperativen Behandlung des NSCLC

Im vorliegenden Anwendungsgebiet bestand die Therapie lange Zeit aus der chirurgischen Entfernung des Tumors, die neoadjuvant oder adjuvant durch eine platinbasierte Chemotherapie unterstützt werden konnte (6).

Seit einigen Jahren haben sich Immuncheckpoint-Inhibitoren als Monotherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie im deutschen Versorgungskontext etabliert und werden auch in den deutschen Leitlinien empfohlen (6, 10). Der Einsatz von ICI führt zu einer deutlichen Verbesserung der Behandlungsaussichten der Patienten mit NSCLC. Durch die Therapie mit ICI konnte im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und des EFS sowie eine höhere pathologische Komplettremission ohne Nachteile bezüglich der Sicherheit erreicht werden (34-37).

Im Folgenden wird der kurative Therapieansatz anhand der Onkopedia-Leitlinie der DGHO und der S3-Leitlinie der AWMF aus dem Jahr 2025 dargestellt. Dabei ist zu beachten, dass sich die Leitlinien auf unterschiedliche TNM-Klassifizierungen beziehen. So basiert die S3-Leitlinie der AWMF auf der 8. Auflage der TNM-Klassifikation, während sich die Onkopedia-Leitlinie der DGHO bereits auf die 9. Auflage bezieht (6, 10).

Neoadjuvante Therapie

Im Vorfeld einer operativen Tumorentfernung kann eine neoadjuvante Behandlung in Form einer Chemotherapie oder Immunchemotherapie eingesetzt werden. Das Ziel einer neoadjuvanten Therapie besteht darin, die Tumorgröße zu reduzieren, um die Resektabilität zu verbessern. Als Chemotherapie hat sich eine Kombination aus Platinderivaten (Cisplatin oder Carboplatin) und Drittgenerationszytostatika (z. B. Gemcitabin, Paclitaxel, Pemetrexed oder Vinorelbin) als Standard etabliert. Die Wahl der Therapie ist im Wesentlichen von den

Komorbiditäten des Patienten und der Histologie des Tumors abhängig. Bei der Immuntherapie handelt es sich um ICI, die insbesondere bei Vorliegen einer positiven PD-L1-Expression und in Abwesenheit therapientscheidender Treibermutationen empfohlen werden. Für die neoadjuvante Behandlung ist Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zugelassen (6). Auch die S3-Leitlinie der AWMF empfiehlt im Rahmen einer Induktionstherapie den Einsatz einer kombinierten Immunchemotherapie (6, 10).

Tumorresektion

Bei resezierbaren Tumoren stellt die R0-Resektion das primäre Therapieziel dar. Mögliche Verfahren sind das minimal-invasive Operationsverfahren (cT1-3, cN-01), die anatomische Segmentresektion (Tumoren ≤ 2 cm) als Alternative zur Lobektomie oder die eher seltene Pneumektomie bei zentraler Tumorlokalisierung. Im Rahmen einer chirurgischen Behandlung kann auch die Lymphknotenentfernung sinnvoll sein. Dieses Verfahren erlaubt die exakte Bestimmung des Tumorstadiums (N-Status) und kann somit als Grundlage für die postoperative stadienspezifische Therapie dienen (6, 10).

Adjuvante Therapie

Nach der Tumorresektion kann eine adjuvante Behandlung mit Chemo- und/oder Immuntherapie eingesetzt werden, um das Rezidivrisiko zu reduzieren. Vergleichbar zur neoadjuvanten Behandlung kann eine platinbasierte Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin) in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (z. B. Gemcitabin, Paclitaxel, Pemetrexed oder Vinorelbin) eingesetzt werden. Gemäß den deutschen Leitlinien werden nach R0-Resektion die ICI Pembrolizumab und Atezolizumab für die adjuvante Behandlung empfohlen. Pembrolizumab ist unabhängig vom PD-L1-Status zugelassen, wohingegen der Einsatz von Atezolizumab auf Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ aufweisen und kein EGFR-mutiertes oder ALK-positives NSCLC haben, beschränkt ist (6, 10, 38, 39).

Die Strahlentherapie ist ein alternatives Therapiekonzept bei Tumoren, die als inoperabel gelten und wird Patienten in Stadium I und II, sowie bei selektierten Patienten in Stadium III angeboten. Eine Bestrahlung ist weiterhin bei Patienten mit unvollständiger Resektion indiziert. Grundsätzlich kann die Strahlentherapie allein oder als Radiochemotherapie in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie oder einer Immuntherapie zum Einsatz kommen (6).

Perioperative Therapie

Während das neo-/adjuvante Therapiekonzept auf verschiedenen Wirkstoffen basiert, handelt es sich bei der perioperativen Therapie um ein ganzheitliches Therapiekonzept. Hier wird die neoadjuvante Immuntherapie nach erfolgter R0-Resektion mit dem gleichen ICI in der adjuvanten Behandlung fortgeführt. In Europa sind hierfür Tislelizumab, Pembrolizumab, Nivolumab und Durvalumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko zugelassen. Die Zulassung von Nivolumab ist auf Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$ beschränkt. In der neoadjuvanten Therapie werden die ICI in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie und in der adjuvanten Behandlung als Monotherapie eingesetzt (1, 6, 39-41). Die perioperative Behandlung mit Pembrolizumab wird

bereits in der Onkopedia-Leitlinie der DGHO empfohlen, während Nivolumab und Durvalumab aufgrund der kürzlich erfolgten Zulassung zur perioperativen Behandlung im März und April 2025 noch nicht in die Leitlinien aufgenommen wurden. Auch gemäß der S3-Leitlinie der AWMF soll eine neoadjuvante Behandlung mit Immunchemotherapie erfolgen, die postoperativ mit ICI fortgesetzt werden kann (10).

Internationale Therapieempfehlungen

Die National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie 2025 (Version 7) empfiehlt für das frühe und lokal fortgeschrittene NSCLC eine perioperative oder eine neo-/adjuvante Behandlung wie Chemo- und/oder Immuntherapie, die ergänzend zur operativen Tumorentfernung eingesetzt werden kann. In der neoadjuvanten Behandlung wird für Patienten mit einem Tumor ≥ 4 cm oder nodal positiv, ohne Kontraindikation für ICI, eine Immunchemotherapie bestehend aus Nivolumab zusammen mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie empfohlen. Bei Patienten mit Kontraindikation für ICI, besteht die Therapie aus einer neo-/adjuvanten platinbasierten Chemotherapie. Alternativ kann als adjuvante Therapie auch eine systemische Therapie, basierend auf der genetischen Disposition (z. B. ALK, EGFR) des Patienten verabreicht werden. Für die perioperative Behandlung wird eine Therapie mit ICI (Pembrolizumab, Nivolumab oder Durvalumab) in der NCCN-Leitlinie empfohlen. Die ICI werden hierbei neoadjuvant in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie eingesetzt, gefolgt von einer adjuvanten Behandlung mit ICI als Monotherapie (42).

Die deutschen und die internationalen Leitlinien empfehlen gleichermaßen eine perioperative Behandlung mit ICI im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Therapeutischer Bedarf in der perioperativen Behandlung des NSCLC

Das Lungenkarzinom ist die häufigste bzw. zweithäufigste krebsbedingte Todesursache bei Männern und Frauen in Deutschland (2). Im Vergleich zu anderen bösartigen Erkrankungen hat das Lungenkarzinom eine deutlich schlechtere Prognose und ist mit einer höheren Symptomlast verbunden (2, 43). Mit fortschreitendem Krankheitsstadium leiden die Patienten zunehmend unter lungenkarzinomspezifischen Symptomen wie u. a. Dyspnoe, Husten, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen, Fieber oder Fatigue (26). Trotz des kurativen Therapieanspruchs in Stadium II oder III ist die Prognose für Patienten mit NSCLC ungünstig. In Stadium II liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate nur bei 50 % für Frauen und bei 46 % für Männer und nimmt in Stadium III weiter ab auf 27 % bei den Frauen und 20 % bei den Männern (2). Nach der operativen Tumorentfernung besteht insbesondere innerhalb der ersten vier Jahre nach vollständiger Resektion ein hohes Rezidivrisiko. Die Größe des Tumors, mögliche Lymphknoten oder das Rauchverhalten können sich dabei auf das Rezidivrisiko auswirken und somit die Überlebenszeit verkürzen (31, 32). Die Behandlungsoptionen für Patienten mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko haben sich in den letzten Jahren durch die Einführung verschiedener ICI erweitert. Die Therapie dieser Patienten erfolgt nach wie vor patientenindividuell und nach ärztlichem Ermessen. Hierbei finden verschiedene Aspekte, wie u. a. der Allgemeinzustand, vorhandene Komorbiditäten und die Patientenpräferenz

Berücksichtigung, mit dem Ziel, Patienten ein individuell passendes Therapiekonzept zu ermöglichen (6, 10). Es besteht daher ein anhaltend hoher Bedarf, das Therapiespektrum für Patienten mit resezierbarem NSCLC zu verbessern, um individuell auf die therapeutischen Bedürfnisse der Patienten eingehen zu können.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Tislelizumab

Die Therapieoptionen für Patienten mit resezierbarem NSCLC haben sich lange Zeit auf Operation, Chemotherapie und Bestrahlung beschränkt. Mit der Zulassung immunonkologischer Therapieansätze in diesem Anwendungsgebiet seit dem Jahr 2022 haben sich die Behandlungsmöglichkeiten für diese Patienten verbessert. Als ganzheitliches Konzept für die perioperative Behandlung stehen den Patienten Pembrolizumab, Nivolumab und Durvalumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung, wobei der Einsatz von Nivolumab auf Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$ beschränkt ist. Durch die Zulassung von Tislelizumab ist eine weitere Therapieoption unabhängig vom PD-L1-Status für Patienten mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko zur perioperativen Behandlung verfügbar (6, 10, 39-42). Die Vorteile der neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung werden im ganzheitlichen Konzept der perioperativen Behandlung gebündelt. Die neoadjuvante Therapie hilft, die Tumogröße vor der Operation zu verkleinern und Mikrometastasen zu verhindern (44). Die Fortführung der Therapie in der adjuvanten Behandlung ermöglicht das Rezidivrisiko weiter zu senken (45).

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 (46, 47). Wie in Modul 2 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 (48-50).

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 (51-53). Zudem konnte in strukturbiologischen Analysen mit über 80 % eine vergleichsweise größere Überlagerung der Bindungsoberfläche von Tislelizumab mit dem PD-1-Rezeptor als bei anderen PD-1-Inhibitoren beobachtet werden, die auf eine maximale sterische Hinderung der PD-1/PD-L1-Interaktion hinweist (54). Darüber hinaus verfügt Tislelizumab im Vergleich zu Pembrolizumab und Nivolumab über eine niedrigere Dissoziationsrate (54).

Tislelizumab reiht sich demnach als hochspezifischer PD-1-Inhibitor in das Spektrum der immunonkologischen Therapeutika ein. Die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit konnten in der Phase-III-Studie RATIONALE 315 gezeigt werden (55). Die Studienteilnehmer für diese Studie waren ausschließlich asiatisch, zum größten Teil männlich (90,5 %) und über 65 Jahre alt (60,0 %) (20). Das Ziel der Studie RATIONALE 315 war die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tislelizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes (Investigator-Chosen Chemotherapy, ICC) (Cisplatin oder Carboplatin jeweils in Kombination mit Pemetrexed oder Paclitaxel) in der neoadjuvanten Behandlung gefolgt von einer adjuvanten Behandlung mit Tislelizumab im Vergleich zu Placebo mit einer platinbasierten Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes in der neoadjuvanten Behandlung gefolgt von einer adjuvanten Behandlung mit Placebo bei erwachsenen Patienten mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko.

In der Studie RATIONALE 315 profitieren Patienten mit resezierbarem NSCLC durch die neoadjuvante Behandlung mit Tislelizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie gefolgt von einer adjuvanten Monotherapie mit Tislelizumab von einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) (Hazard Ratio (HR) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,65 [0,45; 0,93]; $p = 0,0093$) sowie einer klinisch relevanten Verbesserung des EFS (HR [95%-KI]: 0,58 [0,43; 0,79]) gegenüber einer Behandlung mit Placebo (19). Weiterhin konnte das gute Tumoransprechen mit der Major Pathological Response (MPR)-Rate gezeigt werden, die im Tislelizumab-Arm mit 56,2 % wesentlich höher als im Placebo-Arm mit 15,0 % war. Auch die Rate der pathologischen Komplettremissionen (Pathological Complete Response, pCR) war im Tislelizumab-Arm mit 40,7 % deutlich höher als im Placebo-Arm mit 5,7 % (20).

Somit steht mit dem Anti-PD-1-Antikörper Tislelizumab eine neue effektive Therapieoption mit bekanntem, gut handhabbarem Sicherheitsprofil zur Verfügung, die das Therapiespektrum der Immunonkologika erweitert und eine zusätzliche Option für die perioperative Behandlung (neoadjuvant und adjuvant) des resezierbaren NSCLC mit hohem Reszidivrisiko 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 RKI auf Bundesebene zusammengeführt. Epidemiologische Maßzahlen werden in den Datenbanken des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) nach ICD-10 zur Verfügung gestellt. Für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33 bis 34) liegen bundesweite Daten vor. Hierbei wird als Quelle auf die Datenbank des ZfKD am RKI zurückgegriffen. Basierend auf der Datenbank des ZfKD liegen derzeit Zahlen zur Prävalenz bis einschließlich 2019 und zur Inzidenz bis einschließlich 2022 vor (Stand der Datenbank: 05.09.2024). 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 (56). Somit sind die aktuell verfügbaren Daten für das Jahr 2022 mit deutlichen Unsicherheiten behaftet und werden aus diesem Grund im vorliegenden Dossier für die Darstellung der Inzidenz nicht berücksichtigt. Für weitere, nicht in der Datenbank enthaltene Daten wird ergänzend die aktuelle Publikation des RKI aus dem Jahr 2023 herangezogen (2).

Inzidenz der Erkrankung

Das Lungenkarzinom gehört in Deutschland zu den häufigsten bösartigen Erkrankungen. Hierzulande machen Krebserkrankungen der Lunge etwa 16,3 % aller Krebstodesfälle bei Frauen und 22,2 % aller Krebstodesfälle bei Männern aus (2). Im Jahr 2021 erkrankten in Deutschland gemäß ZfKD-Datenabfrage insgesamt 59.428 Personen an einem Lungenkarzinom (ICD-10 C33 bis 34). Darunter befanden sich 24.258 Frauen und 35.170 Männer (Tabelle 3-6) (3). Demnach erkrankten im Jahr 2021 mehr Männer als Frauen an einem Lungenkarzinom.

Tabelle 3-6: Inzidenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 – 34) in Deutschland

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

Das Lungenkarzinom entsteht im Erwachsenenalter, wobei die Neuerkrankungsrate mit zunehmendem Alter ansteigt (Abbildung 3-4). Das Erkrankungsalter bei der Erstdiagnose des Lungenkarzinoms lag im Jahr 2020 im Mittel bei 70 Jahren für Männer und bei 69 Jahren für Frauen (2). Damit erkrankten Männer und Frauen ungefähr im selben Alter. Insgesamt handelt es sich beim Lungenkarzinom um eine Erkrankung, die vornehmlich in der älteren Bevölkerung diagnostiziert wird.

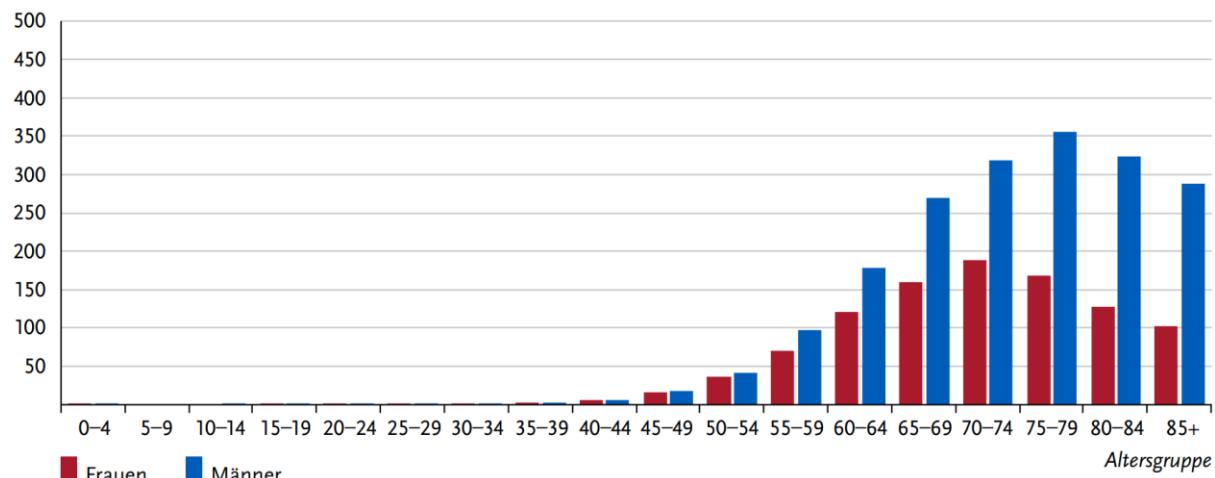


Abbildung 3-4: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C33 – 34, Deutschland 2019 bis 2020

Je 100.000

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (2)

Die altersstandardisierten Neuerkrankungs- und Sterberaten entwickeln sich bei beiden Geschlechtern gegensätzlich. Während sie bei den Männern kontinuierlich sinken, ist bei den Frauen ein leichter Anstieg zu beobachten. (Abbildung 3-5) (2). Das RKI begründet diese Entwicklung mit einem bereits länger zurückliegenden, verändertem Rauchverhalten (2).

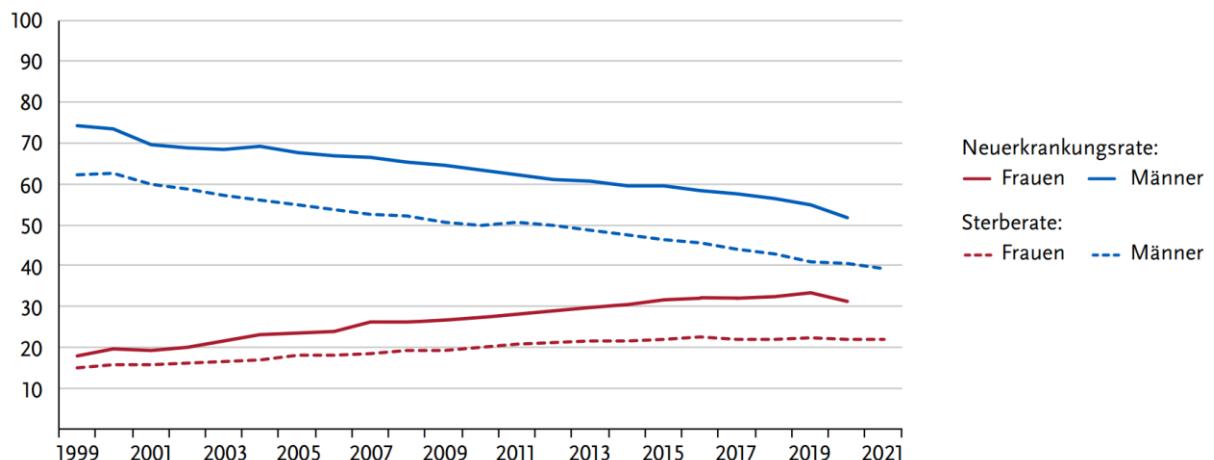


Abbildung 3-5: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C33 – 34, Deutschland 1999 bis 2020/2021

Je 100.000 (alter Europastandard)

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (2)

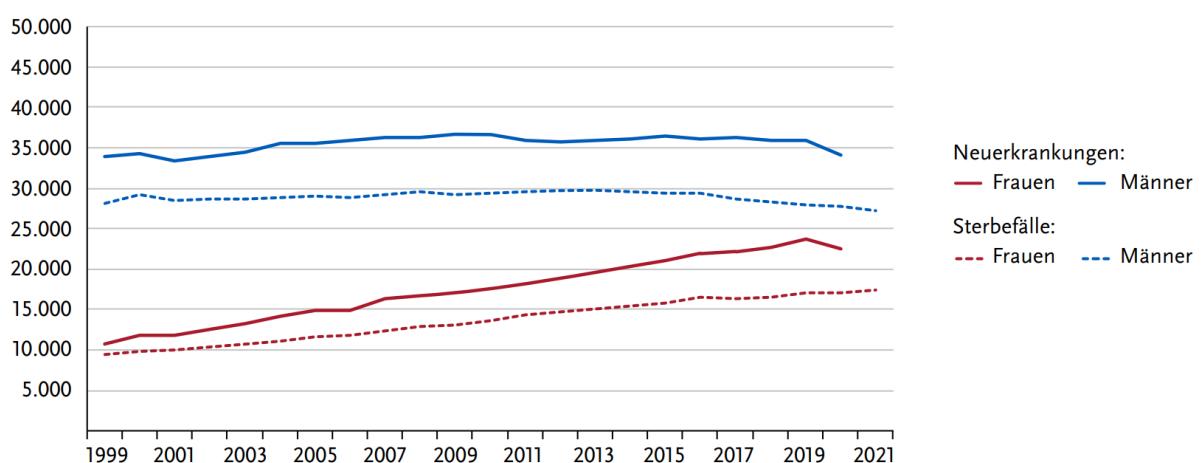


Abbildung 3-6: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C33 – 34, Deutschland 1999 bis 2020/2021

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (2)

Wie bei der altersstandardisierten Inzidenzrate (Abbildung 3-5) stieg auch die absolute Zahl der Neuerkrankungen bei den Frauen deutlich an, während bei den Männern ein konstanter Verlauf der absoluten Neuerkrankungszahlen zu erkennen ist (Abbildung 3-6). Da das Lungenkarzinom hauptsächlich in der älteren Bevölkerung diagnostiziert wird, kann ein Anstieg der absoluten Zahlen der Neuerkrankungen auch auf demografische Faktoren zurückgeführt werden, da der Anteil älterer Menschen in Deutschland zunimmt.

Prävalenz der Erkrankung

Die 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms lag gemäß ZfKD-Datenabfrage im Jahr 2019 bei insgesamt etwa 93.482 Fällen (39.453 Frauen und 54.029 Männer) (3). In Tabelle 3-7 sind die rohen Raten sowie die Fallzahlen der zum jeweiligen Stichtag lebenden Personen angegeben, die innerhalb der fünf vorangegangenen Jahre an einem bösartigen Tumor der Lunge erkrankt sind.

Tabelle 3-7: 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 – 34)

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

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie als neoadjuvante Behandlung und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach chirurgischer Resektion bei erwachsenen Patienten mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	5.649 – 6.417	5.039 – 5.724
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		
Quelle: (3)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 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 (Tevimbra[®]) ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko bei erwachsenen Patienten angezeigt (1). Für dieses Anwendungsgebiet stehen keine spezifischen epidemiologischen Daten zur Verfügung. Aus diesem Grund wurde die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Tislelizumab ausgehend von der Anzahl der Patienten mit einem Lungenkarzinom schrittweise unter Berücksichtigung der Anwendungskriterien berechnet (Abbildung 3-7) (3).

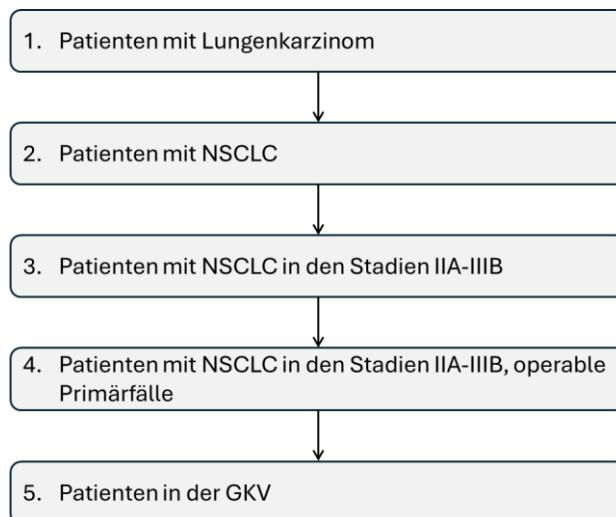


Abbildung 3-7: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation

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 – periNSCLC*“ zu entnehmen, in welchem weiterhin die zugehörigen Seitenzahlen der verwendeten Quellen aufgeführt sind (3).

Schritt 1: Patienten mit Lungenkarzinom (ICD-10 C33-34)

Als Ausgangswert für die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird die Anzahl der für Deutschland im Jahr 2025 prognostizierten neuerkrankten Patienten (Inzidenz) mit Lungenkarzinom (ICD-10 C33 bis 34) von **59.992 Patienten** zugrunde gelegt (Tabelle 3-10).

Schritt 2: Patienten mit NSCLC

Der Anteil der Patienten mit NSCLC an der Gesamtzahl der Patienten mit einem Lungenkarzinom wurde mittels einer umfangreichen Registerauswertung der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) vom Februar 2020 bestimmt (5). Diese Analyse ist die umfassendste Auswertung deutscher Krebsregister und beruht auf 281.482 Patientendatensätzen von 27 Krebsregistern aus 14 Bundesländern. Im Bericht vom Februar 2020 liegen aus den Jahren 2000 bis 2018 für 218.907 Patienten Informationen zum histologischen Subtyp vor. Bei 38.180 Patienten wurde ein SCLC dokumentiert, was einem Anteil von 17,4 % entspricht. Im Umkehrschluss liegt der Anteil der Patienten mit einem NSCLC somit bei 82,6 % (5).

Das IQWiG hat im Rahmen der Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD zur Bestimmung der bundesweiten Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) den Anteil von Patienten mit NSCLC an allen Patienten mit einem Lungenkarzinom berichtet. Von den Fallmeldungen der neu diagnostizierten Lungenkarzinome der Jahre 2009 bis 2014 (261.707 Patienten) ermittelt das IQWiG einen Anteil von Patienten mit NSCLC von 73,6 % bis 83,6 % (57).

Zusammenfassend liefern sowohl das ADT als auch die Erhebung des IQWiG valide und repräsentative Daten für den Anteil der Patienten mit NSCLC, weshalb die sich aus diesen beiden Quellen ergebende Spanne von 73,6 % bis 83,6 % für die weitere Berechnung der Patienten mit NSCLC zugrunde gelegt wird. Bezogen auf die prognostizierte Inzidenz der Patienten mit Lungenkarzinom für das Jahr 2025 ergibt sich damit eine Anzahl von **44.154 bis 50.154 Patienten mit NSCLC** (3).

Schritt 3: Patienten mit NSCLC in den Stadien IIA bis IIIB

Entsprechend der Zulassung wird Tislelizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko bei erwachsenen Patienten angewendet. Dies umfasst gemäß der UICC-Klassifikation, 8. und 9. Auflage, die Stadien IIA bis IIIB. Die 9. Auflage der UICC-Klassifikation unterscheidet sich von der 8. Auflage primär durch die weitere Unterteilung der Stadien N2 und M1c, wodurch es jedoch nicht zu einer Verschiebung der Stadien im Anwendungsgebiet (AWG) kommt.

Der Anteil der Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Diagnose im Stadium IIA bis IIIB befinden, wurde anhand der Daten der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) berechnet. Die Auswertungen der DKG berücksichtigen die UICC-Klassifikation der 8. Auflage. In der Analyse von aktuell 26.381 Patienten mit Lungenkarzinom lag der Anteil der Patienten im Stadium IIA bei 1,81 %, im Stadium IIB bei 6,83 %, im Stadium IIIA bei 11,02 % und im Stadium IIIB bei 8,54 % (58).

Somit befinden sich 28,2 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose im Stadium IIA bis IIIB, was bezogen auf die 44.154 bis 50.154 Patienten mit NSCLC einer Anzahl von **12.451 bis 14.143 Patienten** entspricht.

Weiterhin wurde hier die Annahme aufgestellt, dass sich die prozentuale Verteilung der Tumorstadium von der Gruppe der Lungenkarzinome auf das NSCLC homogen übertragen lassen. Da es keine spezifischen Daten der Tumorverteilung für das NSCLC allein gibt, ergibt sich hieraus eine Unsicherheit, bei der nicht bekannt ist, ob es sich um eine Unter- oder Überschätzung handelt.

Schritt 4: Patienten mit NSCLC in Stadium IIA bis IIIB und operablen Primärfällen

Das vorliegende Anwendungsgebiet von Tislelizumab umfasst nur Patienten mit resezierbaren Tumoren. Gemäß den deutschen Leitlinien und der 8. Auflage UICC-Klassifikation sind diese auf die Stadien IIA bis IIIB beschränkt. Wie in Schritt 3, kann auch hier der prozentuale Anteil der operablen Primärfälle, aufgeschlüsselt nach Tumorstadium, dem aktuellen Jahresbericht der DKG entnommen werden. So ergibt sich für Stadium IIA ein Anteil von 67,15 %, für Stadium IIB ein Wert von 70,14 %, für Stadium IIIA ein Wert von 46,63 % und für Stadium IIIB ein Wert von 19,32 %.

Unter Verwendung der Anteilswerte auf die Spanne des vorherigen Schrittes lässt sich die Anzahl der Patienten in Stadium IIA bis IIIB mit resezierbarem NSCLC auf **5.649 bis 6.417** beziffern.

Die in Schritt 3 thematisierte Unsicherheit bezüglich der vorausgesetzten homogenen Verteilung der prozentualen Anteile für das Lungenkarzinom und das NSCLC, besteht auch hier. Der Jahresbericht der DKG bezieht sich auf das Lungenkarzinom insgesamt und macht keine spezifischen Angaben für das NSCLC.

Schritt 5: Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)

Für die Bestimmung der Zielpopulation sind ausschließlich Patienten, die in der GKV versichert sind, zu berücksichtigen. Für die Anzahl der GKV-Versicherten wurden die aktuellen Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) (Stichtag: 01. Juli 2025) sowie die aktuellen Angaben zur Gesamtbevölkerung Deutschlands vom Statistischen Bundesamt (Destatis) (Stichtag: 30. März 2025) herangezogen (59, 60). 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 der GKV-Versicherten ergibt sich eine Spanne von **5.039 bis 5.724** Patienten, die in das Anwendungsgebiet gefallen.

Herleitung der Zielpopulation

Ausgehend von den oben berechneten Anteilen wird in Tabelle 3-9 schrittweise die Anzahl der Patienten bzw. die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation zusammengefasst.

Tabelle 3-9: Herleitung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Anteil	Anzahl Patienten
1. Patienten mit Lungenkarzinom: Prognostizierte Inzidenz für 2025	100 %	59.992
2. Patienten mit NSCLC	73,6 % – 83,6 %	44.154 – 50.154
3. Patienten mit NSCLC im Stadium (IIA – IIIB)	28,2 %	12.451 – 14.143
4. Patienten mit NSCLC im Stadium (IIA – IIIB), operable Primärfälle	Stadienspezifische Unterschiede	5.649 – 6.417
6. Patienten in der GKV	89,2 %	5.039 – 5.724
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		
Quelle: (3)		

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

Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen Patientenzahlen aus dem vorherigen Beschluss von Pembrolizumab vor. Für Pembrolizumab wurde die Patientenpopulation gemäß PD-L1-Expression in die Teilpopulation A ($\geq 1\%$) und Teilpopulation B ($< 1\%$) aufgeteilt. Für die Teilpopulation A wurde eine Anzahl von 3.239 bis 3.679 Patienten und für Teilpopulation B eine Anzahl von 1.846 bis 2.097 Patienten in der Zielpopulation ermittelt (61). Die Herleitungsschritte der Zielpopulation von Tislelizumab erfolgten weitestgehend in Übereinstimmung mit der Nutzenbewertung von Pembrolizumab unter Berücksichtigung aktuellerer Zahlen für die Inzidenz des Lungenkarzinoms, die Stadienverteilung innerhalb des NSCLC und die operablen Primärfälle sowie des GKV-Anteils in Deutschland. Im vorliegenden Dossier wurden die kritischen Punkte des IQWiG für die Herleitung der Zielpopulation aus der Nutzenbewertung von Pembrolizumab berücksichtigt: Patienten mit Pancoast-Tumoren wurden eingeschlossen und es erfolgte keine Einschränkung auf Patienten, die in der Vergangenheit bereits eine neoadjuvante Therapie erhalten haben. Die Zielpopulation wird folglich unter Berücksichtigung der zuvor beschriebenen Unsicherheiten bestmöglich abgebildet. Aufgrund der geänderten zVT-Setzung durch den G-BA wurde im vorliegenden Dossier auf eine Aufteilung der Patientenpopulation gemäß der PD-L1-Expression verzichtet (Tabelle 3-9) (61, 62).

Insgesamt liegt für Tislelizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet die Zielpopulation mit **5.039 – 5.724 Patienten** in der gleichen Größenordnung wie in der vorherigen Nutzenbewertung von Pembrolizumab durch den G-BA angegeben wurde (5.085 bis 5.776 Patienten) (61, 62).

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

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

Für die Inzidenz ergibt sich daraus eine durchschnittliche Wachstumsrate von 1,84 % für Frauen und -0,79 % für Männer. Die durchschnittliche Wachstumsrate der aufsummierten Inzidenzen beider Geschlechter beträgt 0,24 %. Letztere fand für die Fortschreibung der Geschlechter insgesamt („Gesamt“) Anwendung. Für die 5-Jahres-Prävalenz wurde eine Wachstumsrate von 4,13 % für Frauen und 0,77 % für Männer ermittelt. Die durchschnittliche Gesamt-Wachstumsrate beträgt 2,11 % (3).

Unter Anwendung dieser Wachstumsraten können ausgehend von den Daten des letzten verfügbaren Jahres die Fallzahlen bis zum Jahr 2030 fortgeschrieben werden (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Prognostizierte Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33 – 34)

Jahr	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
<i>Inzidenz, prognostizierte Fallzahlen</i>											
Frauen	–	24.706	25.161	25.626	26.098	26.580	27.070	27.570	28.078	28.596	
Männer		34.892	34.617	34.617	34.073	33.804	33.537	33.273	33.010	32.750	
Gesamt ^a		59.569	59.851	59.710	59.992	60.134	60.277	60.419	60.562	60.705	
<i>5-Jahres-Prävalenz, prognostizierte Fallzahlen</i>											
Frauen	41.083	42.779	44.546	46.386	48.302	50.297	52.375	54.538	56.791	59.136	61.579
Männer	54.443	54.860	55.280	55.704	56.131	56.561	56.994	57.431	57.871	58.314	58.761
Gesamt ^a	95.451	97.461	99.513	101.609	103.749	105.934	108.165	110.443	112.769	115.144	117.569
a: Prognostizierte Fallzahlen der aufsummierten geschlechtsspezifischen Fallzahlen. Die Grundlage der Prognose bilden die Zeilen „Gesamt“ in der Tabelle 3-6 (Inzidenz) bzw. in Tabelle 3-7 (Prävalenz). Aufgrund unterschiedlicher Wachstumsraten für Frauen, Männer und beide Geschlechter zusammengenommen (Gesamt) addieren sich die in dieser Tabelle angegebenen Fallzahlen je Geschlecht nicht zum Wert der Fallzahlen „Gesamt“ auf.											
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.											
Quelle: (3)											

Die Prognose zeigt für die kommenden fünf Jahre einen Anstieg der Inzidenz bei Frauen und einen marginalen Rückgang der Inzidenzen bei Männern. Dieser anhaltende Trend zeigte sich bereits in den vergangenen Jahren (Tabelle 3-6, Abbildung 3-5) und ist vermutlich auf die bereits länger zurückliegende Veränderung der Rauchgewohnheiten zurückzuführen (2). In der Gesamtheit beider Geschlechter zeigt sich dennoch eine steigende Inzidenz für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33 bis C34). Die Prognose der 5-Jahres Prävalenz zeigt für beide Geschlechter einen deutlichen Anstieg, der sich in den errechneten Zahlen widerspiegelt.

Basierend auf den Berechnungen zur Entwicklung der Inzidenz in den kommenden fünf Jahren wurde analog zur Herleitung der Zielpopulation die Entwicklung des GKV-Anteils der Zielpopulation in den kommenden fünf Jahren prognostiziert. Hierfür wurden die prognostizierten Fallzahlen der Inzidenz als Ausgangswert (Schritt 1) der Berechnungen angenommen und der GKV-Anteil der Zielpopulation entsprechend den Annahmen in Tabelle 3-9 für die Jahre 2026 bis 2030 ermittelt (Tabelle 3-11). Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko.

Tabelle 3-11: 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	5.039 – 5.724	5.051 – 5.737	5.063 – 5.751	5.075 – 5.765	5.087 – 5.778	5.099 – 5.792
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						
Quelle: (3)						

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 3-11 prognostizierten Fallzahlen ergeben.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: 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 resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	Zusatznutzen nicht belegt	5.039 – 5.724
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			
Quelle: (3)			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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 dargestellt. In der Gesamtbetrachtung ist für Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patienten mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko, ein Zusatznutzen nicht belegt. Es wurden im Anwendungsgebiet keine für die Nutzenbewertung relevanten klinischen Studien identifiziert, die einen entsprechenden Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Tislelizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT ermöglichen.

Die in Tabelle 3-12 angegebene Anzahl der Patienten in der GKV entspricht der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl von gesetzlich versicherten Patienten in der Zielpopulation des Anwendungsbereichs von Tislelizumab. Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung sowie die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation werden in Abschnitt 3.2.3 bzw. Abschnitt 3.2.4 detailliert beschrieben. Die Berechnung beruht auf öffentlich verfügbaren Quellen zur Inzidenz der Erkrankung (ZfKD) sowie publizierten Daten zur Histologie, zur Verteilung der klinischen Stadien bei Diagnosestellung, zur Resezierbarkeit, sowie zum Anteil gesetzlich versicherter Patienten. Die Tabelle 3-9 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: 05.08.2025). Zudem wurden Informationen aus aktuellen nationalen Leitlinien sowie gleichwertige Empfehlungen relevanter Fachgesellschaften auf EU- und US-Ebene berücksichtigt.

Die Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland im Abschnitt 3.2.3 erfolgte auf Basis der publizierten Daten der DKG und des ZfKD am RKI.

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 3-9). Die Berechnungen inklusive (inkl.) aller zugrundeliegenden Quellen sind in einer Excel-Datei dokumentiert (3).

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 Medicines Ireland Limited. Fachinformation: Tevibra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: August 2025]. 2025.
2. 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.
3. BeOne Medicines Germany GmbH. Herleitung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Tislelizumab - periNSCLC. 2025.
4. Riedel R, Wolf J. [Personalized therapy of lung cancer - current standard and future challenges]. Dtsch Med Wochenschr. 2017;142(22):1660-8.
5. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT). Versorgungssituation beim Lungenkarzinom. 2020.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. Onkopedia Leitlinien Lungenkarzinom, nicht-kleinzyllig (NSCLC). In Griesinger et al. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). 2025.
7. Travis WD. Pathology of lung cancer. Clin Chest Med. 2011;32(4):669-92.
8. Inamura K. Lung Cancer: Understanding Its Molecular Pathology and the 2015 WHO Classification. Front Oncol. 2017;7:193.
9. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. J Thorac Oncol. 2015;10(9):1243-60.
10. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 4.0 - April 2025, AWMF-Registernummer: 020-007OL. 2025.
11. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. Lancet Oncol. 2011;12(2):175-80.
12. Rothschild SI. Targeted Therapies in Non-Small Cell Lung Cancer-Beyond EGFR and ALK. Cancers (Basel). 2015;7(2):930-49.
13. Sampsonas F, Ryan D, McPhillips D, Breen DP. Molecular testing and personalized treatment of lung cancer. Curr Mol Pharmacol. 2014;7(1):22-32.

14. Weinstein IB, Joe A. Oncogene addiction. *Cancer Res.* 2008;68(9):3077-80; discussion 80.
15. Petersen I. The morphological and molecular diagnosis of lung cancer. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(31-32):525-31.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG). IQWIG Berichte - Nr. 1786. Lungenkrebscreening mittels Niedrigdosis-Computertomografie. [Stand: 19.06.2024]. 2024.
17. Carter B.W EJJ. Current Concepts in the Diagnosis and Staging of Lung Cancer. In: Hodler, J., Kubik-Huch, R., von Schulthess, G. (eds) *Diseases of the Chest, Breast, Heart and Vessels 2019-2022. IDKD Springer Series.* Springer, Cham. 2019.
18. Brierley J., Giuliani M., O'Sullivan B., Rous B., Van Eycken E. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 9th Edition. John Wiley & Sons. 2025.
19. BeiGene (Shanghai) Co Ltd. Clinical Study Report - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Neoadjuvant Treatment With Tislelizumab (BGB-A317, Anti-PD-1 Antibody) or Placebo Plus Platinum-Based Doublet Chemotherapy Followed By Adjuvant Tislelizumab or Placebo in Resectable Stage II or IIIA Non-Small Cell Lung Cancer (RATIONALE 315) - Studienbericht (Datenschnitt: 7. März 2025; Datum des Berichts: 3. Juli 2025). 2025.
20. BeiGene Ltd., BeiGene (Shanghai) Co Ltd. Clinical Study Report - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Neoadjuvant Treatment With Tislelizumab (BGB-A317, Anti-PD-1 Antibody) or Placebo Plus Platinum-Based Doublet Chemotherapy Followed By Adjuvant Tislelizumab or Placebo in Resectable Stage II or IIIA Non-Small Cell Lung Cancer (RATIONALE 315) - Studienbericht (Datenschnitt: 21. August 2023; Datum des Berichts: 22. Dezember 2023). 2023.
21. Brierley J GMKWC. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th Edition, S. 253. Wiley-Blackwell. 2017.
22. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Jr., Stevens CW, American College of Chest P. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132(3 Suppl):243S-65S.
23. Scheel AH, Dietel M, Heukamp LC, Johrens K, Kirchner T, Reu S, et al. Harmonized PD-L1 immunohistochemistry for pulmonary squamous-cell and adenocarcinomas. *Mod Pathol.* 2016;29(10):1165-72.
24. Lantuejoul S, Sound-Tsao M, Cooper WA, Girard N, Hirsch FR, Roden AC, et al. PD-L1 Testing for Lung Cancer in 2019: Perspective From the IASLC Pathology Committee. *J Thorac Oncol.* 2020;15(4):499-519.
25. Liu C, Fang F, Kong Y, ElGabry EA. Tumor Area Positivity (TAP) score of programmed death-ligand 1 (PD-L1): a novel visual estimation method for combined tumor cell and immune cell scoring. *Diagn Pathol.* 2023;18(1):48.
26. Spiro SG, Gould MK, Colice GL, American College of Chest P. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132(3 Suppl):149S-60S.
27. Cella D. Quality of life considerations in patients with advanced lung cancer. *Semin Oncol.* 2004;31(6 Suppl 11):16-20.

28. Liu M, Liu L, Zhang S, Li T, Ma F, Liu Y. Fear of cancer recurrence and hope level in patients receiving surgery for non-small cell lung cancer: a study on the mediating role of social support. *Support Care Cancer*. 2022;30(11):9453-60.
29. Ferro Y, Maurotti S, Tarsitano MG, Lodari O, Pujia R, Mazza E, et al. Therapeutic Fasting in Reducing Chemotherapy Side Effects in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2023;15(12).
30. Tumorregister München (TRM). ICD-C34: Nicht-kleinzell. BC: Survival. 2022.
31. West H, Hu X, Chirovsky D, Walker MS, Wang Y, Kaushiva A, et al. Clinical and economic impact of recurrence in early-stage non-small-cell lung cancer following complete resection. *Future Oncol*. 2023;19(20):1415-27.
32. Potter AL, Costantino CL, Suliman RA, Haridas CS, Senthil P, Kumar A, et al. Recurrence After Complete Resection for Non-Small Cell Lung Cancer in the National Lung Screening Trial. *Ann Thorac Surg*. 2023;116(4):684-92.
33. Robert Koch Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin. 2021.
34. Mayenga M, Pedroso AR, Ferreira M, Gille T, Pereira Catarata MJ, Duchemann B. The CheckMate 816 trial: a milestone in neoadjuvant chemoimmunotherapy of nonsmall cell lung cancer. *Breathe (Sheff)*. 2024;20(3):240044.
35. Spicer JD, Garassino MC, Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, et al. Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab compared with neoadjuvant chemotherapy alone in patients with early-stage non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-671): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2024;404(10459):1240-52.
36. Huang H, Li L, Tong L, Luo H, Luo H, Zhang Q. Perioperative PD-1/PD-L1 inhibitors for resectable non-small cell lung cancer: A meta-analysis based on randomized controlled trials. *PLoS One*. 2024;19(9):e0310808.
37. Nsclc Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2014;383(9928):1561-71.
38. Roche Registration GmbH. Fachinformation: Tecentriq® 840 mg/1 200 mg [Stand: Juni 2025]. 2025.
39. Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation: KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juni 2025]. 2025.
40. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation: OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Filmtabletten [Stand: Mai 2025]. 2025.
41. AstraZeneca AB. Fachinformation: IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juli 2025]. 2025.
42. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Non-Small Cell Lung Cancer, Version 07.2025. 2025.
43. Davies M. MS 14.02 Dimensions of Quality of Life in Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017;12(11):S1702-S3.
44. McElnay P, Lim E. Adjuvant or neoadjuvant chemotherapy for NSCLC. *J Thorac Dis*. 2014;6 Suppl 2(Suppl 2):S224-7.
45. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, Bergman B, Chabowski M, Grunenwald D, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):35-42.

46. American Cancer Society. Immunotherapy. 2024.
47. Disis ML. Mechanism of action of immunotherapy. Semin Oncol. 2014;41 Suppl 5:S3-13.
48. Bardhan K, Anagnostou T, Boussiottis VA. The PD1:PD-L1/2 Pathway from Discovery to Clinical Implementation. Front Immunol. 2016;7:550.
49. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012;12(4):252-64.
50. 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.
51. Zhang T, Song X, Xu L, Ma J, Zhang Y, Gong W, et al. The binding of an anti-PD-1 antibody to Fc γ RIota has a profound impact on its biological functions. Cancer Immunol Immunother. 2018;67(7):1079-90.
52. 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. Sci Transl Med. 2017;9(389).
53. 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.
54. 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.
55. Yue D, Wang W, Liu H, Chen Q, Chen C, Liu L, et al. Perioperative tislelizumab plus neoadjuvant chemotherapy for patients with resectable non-small-cell lung cancer (RATIONALE-315): an interim analysis of a randomised clinical trial. The Lancet Respiratory medicine. 2024.
56. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage ICD-10 C33-34. 2025. [Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html, Accessed: 05.08.2025].
57. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG). Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation. 2019.
58. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) e. V. Kennzahlenauswertung 2024. Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren: Auditjahr 2023/ Kennzahlenjahr 2022. 2024.
59. 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-geschlechtsstaatsangehoerigkeit-basis-2022.html#1425712>, Accessed: 05.08.25].
60. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswert: Juli 2025. Stand: 01.08.2025. 2025.

61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzeliges Lungenkarzinom, hohes Rezidivrisiko, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie). 2024.
62. 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) Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzeliges Lungenkarzinom, hohes Rezidivrisiko, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie). 2024.

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 3-19 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 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandldungs-dauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	
Zu bewertendes Arzneimittel						
Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach chirurgischer Resektion						
<i>Neoadjuvante Phase – 1. Jahr</i>						
Tislelizumab (Tevimbra [®]) ^a	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	1 x pro 21-Tage-Zyklus für 3 Zyklen	3,0	1,0	3,0	
		1 x pro 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4,0	1,0	4,0	
Carboplatin		1 x pro 21-Tage-Zyklus für 3 Zyklen	3,0	1,0	3,0	
		1 x pro 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4,0	1,0	4,0	
Cisplatin		1 x pro 21-Tage-Zyklus für 3 Zyklen	3,0	1,0	3,0	
		1 x pro 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4,0	1,0	4,0	
Paclitaxel		1 x pro 21-Tage-Zyklus für 3 Zyklen	3,0	1,0	3,0	
		1 x pro 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4,0	1,0	4,0	
Pemetrexed		1 x pro 21-Tage-Zyklus für 3 Zyklen	3,0	1,0	3,0	
		1 x pro 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4,0	1,0	4,0	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
<i>Adjuvante Phase – 1. Jahr</i>					
Tislelizumab (Tevimbra [®]) ^a	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	1 x pro 42-Tage-Zyklus für 8 Zyklen (Zyklus 1 – 7)	7,0	1,0	7,0
		1 x pro 42-Tage-Zyklus für 8 Zyklen (Zyklus 1 – 8)	8,0	1,0	8,0
<i>Adjuvante Phase – 2. Jahr</i>					
Tislelizumab (Tevimbra [®]) ^a	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	1 x pro 42-Tage-Zyklus für 8 Zyklen (Zyklus 8)	1,0	1,0	1,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach chirurgischer Resektion					
<i>Neoadjuvante Phase – 1. Jahr</i>					
Pembrolizumab ^b	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	1 x pro 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4,0	1,0	4,0
		1 x pro 42-Tage-Zyklus für 2 Zyklen	2,0	1,0	2,0
Cisplatin		1 x pro 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4,0	1,0	4,0
Pemetrexed		1 x pro 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4,0	1,0	4,0
Gemcitabin		Tag 1 und 8 pro 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4,0	2,0	8,0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	
<i>Adjuvante Phase – 1. Jahr</i>						
Pembrolizumab ^b	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	1 x pro 21-Tage-Zyklus für 13 Zyklen	13,0	1,0	13,0	
		1 x pro 42-Tage-Zyklus für 7 Zyklen	7,0	1,0	7,0	
Durvalumab in Kombination mit platinbasiert Chemotherapie zur neoadjuvant und anschließend als Monotherapie zur adjuvant Behandlung nach chirurgischer Resektion						
<i>Neoadjuvante Phase – 1. Jahr</i>						
Durvalumab ^c	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	1 x pro 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4,0	1,0	4,0	
Carboplatin		1 x pro 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4,0	1,0	4,0	
Cisplatin		1 x pro 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4,0	1,0	4,0	
Pemetrexed		1 x pro 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4,0	1,0	4,0	
Gemcitabin		an Tag 1 und 8 pro 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4,0	2,0	8,0	
Paclitaxel		1 x pro 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4,0	1,0	4,0	
<i>Adjuvante Phase – 1. Jahr</i>						
Durvalumab ^c	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	1 x pro 28-Tage-Zyklus für 12 Zyklen (Zyklus 1 – 11)	11,0	1,0	11,0	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
<i>Adjuvante Phase – 2. Jahr</i>					
Durvalumab ^c	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	1 x pro 28-Tage-Zyklus für 12 Zyklen (Zyklus 12)	1,0	1,0	1,0
Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach chirurgischer Resektion					
<i>Neoadjuvante Phase – 1. Jahr</i>					
Nivolumab ^d	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko (nur für Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Score ≥ 1 %)	1 x pro 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4,0	1,0	4,0
Carboplatin		1 x pro 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4,0	1,0	4,0
Cisplatin		1 x pro 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4,0	1,0	4,0
Pemetrexed		1 x pro 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4,0	1,0	4,0
Docetaxel		1 x pro 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4,0	1,0	4,0
Paclitaxel		1 x pro 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	4,0	1,0	4,0
<i>Adjuvante Phase – 1. Jahr</i>					
Nivolumab ^d	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko (nur für Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Score ≥ 1 %)	1 x pro 28-Tage-Zyklus für 13 Zyklen (Zyklus 1 – 11)	11,0	1,0	11,0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
<i>Adjuvante Phase – 1. Jahr</i>					
Nivolumab ^d	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko (nur für Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Score $\geq 1\%$)	1 x pro 28-Tage-Zyklus für 13 Zyklen (Zyklus 12 und 13)	2,0	1,0	2,0
<p>a: Tislelizumab wird in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für 3 oder 4 Zyklen (200 mg Q3W) zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung für bis zu 8 Zyklen (400 mg Q6W) angewendet.</p> <p>b: Pembrolizumab wird in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für 4 Zyklen (200 mg Q3W) oder 2 Zyklen (400 mg Q6W) zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung für bis zu 7 Zyklen (400 mg Q6W) oder 13 Zyklen (200 mg Q3W) angewendet.</p> <p>c: Durvalumab wird in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für 4 Zyklen (1500 mg Q3W) zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung für bis zu 12 Zyklen (1500 mg Q4W) angewendet.</p> <p>d: Nivolumab wird in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für 4 Zyklen (360 mg Q3W) zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung für bis zu 13 Zyklen (480 mg Q4W) angewendet.</p> <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>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (1-14)</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Tabelle 3-13 zeigt den Behandlungsmodus für Tislelizumab (Tevimbra[®]) in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung sowie für die in Abschnitt 3.1 definierten zVT-Optionen für erwachsene Patienten mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko. Die Berechnungen zum Verbrauch sind im Detail der zugrundeliegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten zu entnehmen und erfolgen mit gerundeten Zahlen, die hier auf die erste Nachkommastelle gerundet dargestellt werden.

Die Angaben zu den Behandlungsmodi wurden den Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe entnommen (1-10, 12-15).

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels***Tislelizumab***

Gemäß Fachinformation ist Tislelizumab für Erwachsene mit rezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung angezeigt (14). In der neoadjuvanten Behandlung beträgt die empfohlene Dosis 200 mg als intravenöse (i. v.) Infusion, die am gleichen Tag direkt vor der Chemotherapie an Tag 1 eines 21-Tages-Zyklus gegeben wird. Die begleitende Chemotherapie besteht gemäß Studienprotokoll aus einer der folgenden Kombinationen:

- Cisplatin (75 mg/m² Körperoberfläche (KOF)) und Paclitaxel (175 mg/m² KOF) oder
- Carboplatin (AUC 5) und Paclitaxel (175 mg/m² KOF) oder
- Cisplatin (75 mg/m² KOF) und Pemetrexed (500 mg/m² KOF) oder
- Carboplatin (AUC 5) und Pemetrexed (500 mg/m² KOF).

Die Behandlungsdauer ist gemäß Fachinformation, sowohl für die Immuntherapie als auch für die Chemotherapie, auf drei oder vier Zyklen oder bis zur Krankheitsprogression, die eine definitive Operation ausschließt oder unakzeptabler Toxizität beschränkt (14).

In der adjuvanten Behandlung wird Tislelizumab mit einer empfohlenen Dosis von 400 mg als i. v. Infusion an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus verabreicht. Die Behandlung erfolgt für bis zu 8 Zyklen oder bis zum Wiederauftreten der Krankheit, der Metastasierung oder unakzeptabler Toxizität (14).

Die gesamte Behandlung (neoadjuvante und adjuvante Behandlung) beträgt elf bzw. zwölf Zyklen. Eine Zyklenzahl von elf (drei neoadjuvante und acht adjuvante Zyklen) erfolgt im ersten Behandlungsjahr. Bei zwölf Behandlungszyklen fallen vier neoadjuvante und sieben adjuvante Zyklen in das erste Behandlungsjahr und der achte adjuvante Behandlungszyklus in das zweite Behandlungsjahr.

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie***Pembrolizumab***

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung und als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung angezeigt (9). In der neoadjuvanten Behandlung beträgt die empfohlene Dosis 200 mg an Tag 1 eines 21-Tages-Zyklus oder 400 mg an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus als i. v. Infusion. Die Behandlungsdauer ist auf zwei (42-Tage-Zyklus) bzw. vier (21-Tage-Zyklus) Zyklen beschränkt. Die begleitende Chemotherapie besteht gemäß Fachinformation aus einer der folgenden Kombinationen:

- Cisplatin (75 mg/m² KOF) und Pemetrexed (500 mg/m² KOF) oder
- Cisplatin (75 mg/m² KOF) und Gemcitabin (1.000 mg/m² KOF).

Cisplatin und Pemetrexed werden als i. v. Infusion an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus gegeben, während Gemcitabin i. v. als Infusion an Tag 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus verabreicht wird. Die Behandlungsdauer ist auf vier Zyklen beschränkt (9, 15).

In der adjuvanten Behandlung beträgt die empfohlene Dosis 200 mg an Tag 1 eines 21-Tages-Zyklus für bis zu 13 Zyklen oder 400 mg an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus für bis zu sieben Zyklen als i. v. Infusion oder jeweils bis zum Auftreten eines Rezidivs oder unzumutbarer Toxizität (9).

Die gesamte Behandlung (neoadjuvante und adjuvante Behandlung) beträgt daher 17 Zyklen bei einem 21-Tage-Zyklus oder 9 Zyklen bei einem 42-Tage-Zyklus. Die Behandlung erfolgt vollständig im ersten Behandlungsjahr.

Durvalumab

Gemäß Fachinformation ist Durvalumab im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung und als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung angezeigt (3). In der neoadjuvanten Behandlung beträgt die empfohlene Dosis 1.500 mg als i. v. Infusion, die an Tag 1 eines 21-Tages-Zyklus gegeben wird. Die begleitende Chemotherapie besteht gemäß Fachinformation aus einer der folgenden Kombinationen:

- Cisplatin (75 mg/m² KOF) und Pemetrexed (500 mg/m² KOF) oder
- Carboplatin (AUC 5) und Pemetrexed (500 mg/m² KOF) oder
- Carboplatin (AUC 6) und Paclitaxel (200 mg/m² KOF) oder
- Cisplatin (75 mg/m² KOF) und Gemcitabin (1.250 mg/m² KOF).

Cisplatin, Carboplatin, Paclitaxel und Pemetrexed werden als i. v. Infusion an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus gegeben, während Gemcitabin i. v. als Infusion an Tag 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus verabreicht wird. Die Behandlungsdauer ist dabei, sowohl für die Immuntherapie als auch für die Chemotherapie, auf vier Zyklen beschränkt (3).

In der adjuvanten Behandlung wird Durvalumab mit einer empfohlenen Dosis von 1.500 mg als i. v. Infusion an Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus verabreicht. Die Behandlung erfolgt für bis zu zwölf Zyklen oder bis zum Rezidiv oder bis zur inakzeptablen Toxizität (3).

Die gesamte Behandlung (neoadjuvante und adjuvante Behandlung) beträgt daher 16 Zyklen. Dies entspricht 15 Zyklen im ersten Jahr (vier Zyklen neoadjuvant und elf Zyklen adjuvant) und einem Zyklus adjuvant im zweiten Jahr.

Nivolumab

Gemäß Fachinformation ist Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung und als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung angezeigt (6). In der neoadjuvanten Behandlung beträgt die empfohlene Dosis 360 mg als i. v. Infusion, die am gleichen Tag direkt vor der Chemotherapie an Tag 1 eines 21 Tages Zyklus gegeben wird. Die begleitende Chemotherapie besteht gemäß Fachinformation aus einer der folgenden Kombinationen:

- Cisplatin (75 mg/m² KOF) und Pemetrexed (500 mg/m² KOF) oder
- Carboplatin (AUC 5 oder AUC 6) und Pemetrexed (500 mg/m² KOF) oder
- Carboplatin (AUC 5 oder AUC 6) und Paclitaxel (175 oder 200 mg/m² KOF) oder
- Cisplatin (75 mg/m² KOF) und Docetaxel (75 mg/m² KOF).

Die Behandlungsdauer ist dabei, sowohl für die Immuntherapie als auch für die Chemotherapie, auf vier Zyklen beschränkt (6).

In der adjuvanten Behandlung wird Nivolumab mit einer empfohlenen Dosis von 480 mg als i. v. Infusion an Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus verabreicht. Die Behandlung erfolgt für bis zu 13 Zyklen oder bis zur Progression oder zum Rezidiv der Erkrankung oder nicht akzeptabler Toxizität (6).

Die gesamte Behandlung (neoadjuvante und adjuvante Behandlung) beträgt daher 17 Zyklen. Dies entspricht 15 Zyklen im ersten Jahr (vier Zyklen neoadjuvant und elf Zyklen adjuvant) und zwei Zyklen im zweiten Jahr.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise 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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach chirurgischer Resektion				
<i>Neoadjuvante Phase – 1. Jahr</i>				
Tislelizumab (Tevimbra [®]) ^a	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	3,0 oder 4,0	200 mg 2 Dfl. à 100 mg	600 mg 6 Dfl. à 100 mg oder 800 mg 8 Dfl. à 100 mg
		3,0 oder 4,0	AUC 5 = 700 mg 1 Dfl. à 600 mg 2 Dfl. à 50 mg	2.100 mg 3 Dfl. à 600 mg 6 Dfl. à 50 mg oder 2.800 mg 4 Dfl. à 600 mg 8 Dfl. à 50 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise 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 Anwendungsbereich international gebräuchlichen Maßes)
Cisplatin		3,0 oder 4,0	75 mg/m ² KOF = 143,3 mg 1 Dfl. à 100 mg 1 Dfl. à 50 mg	450 mg 3 Dfl. à 100 mg 3 Dfl. à 50 mg oder 600 mg 4 Dfl. à 100 mg 4 Dfl. à 50 mg
Paclitaxel		3,0 oder 4,0	175 mg/m ² KOF = 334,3 mg 1 Dfl. à 300 mg 2 Dfl. à 30 mg	1.080 mg 3 Dfl. à 300 mg 6 Dfl. à 30 mg oder 1.440 mg 4 Dfl. à 300 mg 8 Dfl. à 30 mg
Pemetrexed		3,0 oder 4,0	500 mg/m ² KOF = 955 mg 1 Dfl. à 1000 mg	3.000 mg 3 Dfl. à 1000 mg oder 4.000 mg 4 Dfl. à 1000 mg
<i>Adjuvante Phase – 1. Jahr</i>				
Tislelizumab (Tevimbra [®]) ^a	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	7,0 oder 8,0	400 mg 4 Dfl. à 100 mg	2.800 mg 28 Dfl. à 100 mg oder 3.200 mg 32 Dfl. à 100 mg
<i>Adjuvante Phase – 2. Jahr</i>				
Tislelizumab (Tevimbra [®]) ^a	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	1,0	400 mg 4 Dfl. à 100 mg	400 mg 4 Dfl. à 100 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise 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 Anwendungsbereich international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach chirurgischer Resektion				
<i>Neoadjuvante Phase – 1. Jahr</i>				
Pembrolizumab ^b	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	2,0 oder 4,0	400 mg 4 Dfl. à 100 mg oder 200 mg 2 Dfl. à 100 mg	800 mg 8 Dfl. à 100 mg oder 800 mg 8 Dfl. à 100 mg
Cisplatin		4,0	75 mg/m ² KOF = 143,3 mg 1 Dfl. à 100 mg 1 Dfl. à 50 mg	600 mg 4 Dfl. à 100 mg 4 Dfl. à 50 mg
Pemetrexed		4,0	500 mg/m ² KOF = 955 mg 1 Dfl. à 1000 mg	4.000 mg 4 Dfl. à 1000 mg
Gemcitabin		8,0	1.000 mg/m ² KOF = 1.910 mg 2 Dfl. à 1000 mg	16.000 mg 16 Dfl. à 1000 mg
<i>Adjuvante Phase – 1. Jahr</i>				
Pembrolizumab ^b	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	7,0 oder 13,0	400 mg 4 Dfl. à 100 mg oder 200 mg 2 Dfl. à 100 mg	2.800 mg 28 Dfl. à 100 mg oder 2.600 mg 26 Dfl. à 100 mg
Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach chirurgischer Resektion				
<i>Neoadjuvante Phase – 1. Jahr</i>				
Durvalumab ^c	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	4,0	1.500 mg 3 Dfl. à 500 mg	6.000 mg 12 Dfl. à 500 mg
Carboplatin		4,0	AUC 5 = 700 mg 1 Dfl. à 600 mg 2 Dfl. à 50 mg oder	2.800 mg 4 Dfl. à 600 mg 8 Dfl. à 50 mg oder

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise 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 Anwendungsbereich international gebräuchlichen Maßes)
			AUC 6 = 850 mg 1 Dfl. à 600 mg 1 Dfl. à 150 mg 2 Dfl. à 50 mg	3.400 mg 4 Dfl. à 600 mg 4 Dfl. à 150 mg 8 Dfl. à 50 mg
Cisplatin		4,0	75 mg/m ² KOF = 143,3 mg 1 Dfl. à 100 mg 1 Dfl. à 50 mg	600 mg 4 Dfl. à 100 mg 4 Dfl. à 50 mg
Pemetrexed		4,0	500 mg/m ² KOF = 955 mg 1 Dfl. à 1000 mg	4.000 mg 4 Dfl. à 1000 mg
Gemcitabin		8,0	1.250mg/m ² KOF = 2.387,5 mg 2 Dfl. à 1000 mg 2 Dfl. à 200 mg	19.200 mg 16 Dfl. à 1000 mg 16 Dfl. à 200 mg
Paclitaxel		4,0	200 mg/m ² KOF = 382 mg 1 Dfl. à 300 mg 3 Dfl. à 30 mg	1.560 mg 4 Dfl. à 300 mg 12 Dfl. à 30 mg
<i>Adjuvante Phase – 1. Jahr</i>				
Durvalumab ^c	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	11,0	1.500 mg 3 Dfl. à 500 mg	16.500 mg 33 Dfl. à 500 mg
<i>Adjuvante Phase – 2. Jahr</i>				
Durvalumab ^c	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	1,0	1.500 mg 3 Dfl. à 500 mg	1.500 mg 3 Dfl. à 500 mg
Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach chirurgischer Resektion				
<i>Neoadjuvante Phase – 1. Jahr</i>				
Nivolumab ^d	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko (nur	4,0	360 mg 3 Dfl. à 120 mg	1.440 mg 12 Dfl. à 120 mg
Carboplatin		4,0	AUC 5 = 700 mg 1 Dfl. à 600 mg 2 Dfl. à 50 mg	2.800 mg 4 Dfl. à 600 mg 8 Dfl. à 50 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise 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 Anwendungsbereich international gebräuchlichen Maßes)
	für Patienten mit PD-L1 $\geq 1\%$)		oder AUC 6 = 850 mg 1 Dfl. à 600 mg 1 Dfl. à 150 mg 2 Dfl. à 50 mg	oder 3.400 mg 4 Dfl. à 600 mg 4 Dfl. à 150 mg 8 Dfl. à 50 mg
Cisplatin		4,0	75 mg/m ² KOF = 143,3 mg 1 Dfl. à 100 mg 1 Dfl. à 50 mg	600 mg 4 Dfl. à 100 mg 4 Dfl. à 50 mg
Pemetrexed		4,0	500 mg/m ² KOF = 955 mg 1 Dfl. à 1000 mg	4.000 mg 4 Dfl. à 1000 mg
Docetaxel		4,0	75 mg/m ² KOF = 143,3 mg 1 Dfl. à 160 mg	640 mg 4 Dfl. à 160 mg
Paclitaxel		4,0	175 mg/m ² KOF = 334,3 mg 1 Dfl. à 300 mg 2 Dfl. à 30 mg oder 200 mg/m ² KOF = 382 mg 1 Dfl. à 300 mg 3 Dfl. à 30 mg	1.440 mg 4 Dfl. à 300 mg 8 Dfl. à 30 mg oder 1.560 mg 4 Dfl. à 300 mg 12 Dfl. à 30 mg
<i>Adjuvante Phase – 1. Jahr</i>				
Nivolumab ^d	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko (nur für Patienten mit PD-L1 $\geq 1\%$)	11,0	480 mg 4 Dfl. à 120 mg	5.280 mg 44 Dfl. à 120 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise 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)
<i>Adjuvante Phase – 2. Jahr</i>				
Nivolumab ^d	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko (nur für Patienten mit PD-L1 $\geq 1\%$)	2,0	480 mg 4 Dfl. à 120 mg	960 mg 8 Dfl. à 120 mg
<p>a: Tislelizumab wird in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für 3 oder 4 Zyklen (200 mg Q3W) zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung für bis zu 8 Zyklen (400 mg Q6W) angewendet.</p> <p>b: Pembrolizumab wird in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für 4 Zyklen (200 mg Q3W) oder 2 Zyklen (400 mg Q6W) zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung für bis zu 7 Zyklen (400 mg Q6W) oder 13 Zyklen (200 mg Q3W) angewendet.</p> <p>c: Durvalumab wird in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für 4 Zyklen (1500 mg Q3W) zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung für bis zu 12 Zyklen (1500 mg Q4W) angewendet.</p> <p>d: Nivolumab wird in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für 4 Zyklen (360 mg Q3W) zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung für bis zu 13 Zyklen (480 mg Q4W) angewendet.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (1-14, 16-18)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresverbrauch von Tislelizumab und den Kombinationspartnern Cisplatin oder Carboplatin und Paclitaxel oder Pemetrexed in der neoadjuvanten Behandlung gefolgt von einer adjuvanten Behandlung mit Tislelizumab entspricht der Fachinformation von Tislelizumab (14). Für die Dosierung von Carboplatin wurde in der Zulassungsstudie RATIONALE 315 mit einer AUC von 5,0 und 6,0 mg/ml/min gerechnet, was der Dosierung der Fachinformation entspricht (5, 13, 19, 20). Cisplatin wurde in einer Dosierung von 75 mg/m² KOF verabreicht (1, 12, 14). Paclitaxel wurde in einer Dosierung von 175 mg/m² KOF verabreicht (4, 8, 14) und Pemetrexed mit einer Dosierung von 500 mg/m² KOF (7, 14).

Die Angaben zum Jahresverbrauch pro Patient für die perioperative Therapie mit Pembrolizumab, Durvalumab und Nivolumab wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (3, 6, 9).

Die Berechnungen zum Verbrauch sind im Detail der zugrunde liegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten zu entnehmen und erfolgten mit gerundeten Zahlen (11).

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 (17):

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

Laut Mikrozensus 2021 beträgt das über alle Altersgruppen ab 18 Jahren gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht in Deutschland 77,70 kg und die durchschnittliche Größe 1,725 m. Daraus ergibt sich eine durchschnittliche KOF von 1,91 m² (16). Für die Berechnungen wurde mit der auf die zweite Nachkommastelle gerundeten KOF gearbeitet.

Mögliche Darreichungsformen wurden der Lauer-Taxe entnommen (21). Für den Verbrauch pro Gabe wurde die zweckmäßigste und wirtschaftlichste Darreichungskombination gewählt. Bei i. v. Behandlungen wurden neben der exakten Dosierung auch ganze Durchstechflaschen (Dfl.) berechnet. Somit ist der Verwurf im Verbrauch pro Gabe und im Jahresverbrauch enthalten (11).

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-15: 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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Tislelizumab (Tevimbra®)	Tevimbra® (BeOne Medicines Ireland Limited) PZN: 19158287; 100 mg/10 ml (100 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	2.288,43 € ^a 2.159,26 € (127,40 € ^b ; 1,77 € ^c)
Zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie		
Cisplatin	Cisplatin Hikma (Hikma) PZN: 06470764; 1 mg/ml (50 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	47,30 € ^a 43,82 € (1,71 € ^b ; 1,77 € ^c)
	Cisplatin Accord (Accord Healthcare B. V.) PZN: 00370955; 1 mg/ml (100 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	76,59 € ^a 71,72 € (3,10 € ^b ; 1,77 € ^c)
Carboplatin	Carboplatin Bendalis (Bendalis GmbH) PZN: 09492424; 10 mg/ml (600 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	300,84 € ^a 285,33 € (13,74 € ^b ; 1,77 € ^c)
	Carboplatin Kabi (Fresenius Kabi) PZN: 00877387, 10 mg/ml (150 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	83,04 € ^a 77,78 € (3,40 € ^b ; 1,77 € ^c)
	Carboplatin Bendalis (Bendalis GmbH) PZN: 09492393; 10 mg/ml (50 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	34,66 € ^a 31,78 € (1,11 € ^b ; 1,77 € ^c)
Pemetrexed	PEMETREXED (Fresenius Kabi) PZN: 16852395; 25 mg/ml (1.000 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	1.124,85 € ^a 1.070,24 € (52,84 € ^b ; 1,77 € ^c)
Paclitaxel	axitaxel® (AxioNovo GmbH) PZN: 04616063; 6 mg/ml (300 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	854,77 € ^a 804,40 € (39,60 € ^b ; 1,77 € ^c)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	PACLITAXEL Ribosepharm (Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.) PZN: 15390225; 6 mg/ml (30 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	94,15 € ^a 88,45 € (3,93 € ^b ; 1,77 € ^c)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Pembrolizumab	KEYTRUDA® (Merck Sharp & Dohme B. V.) PZN: 19478508; 25 mg/ml (100 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	4.962,26 € ^a 4.680,39 € (280,10 € ^b ; 1,77 € ^c)
Gemcitabin	GEMCITABIN AqVida (AqVida GmbH) PZN: 16758495; 38 mg/ml (1000 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	102,35 € ^a 89,96 € (10,62 € ^b ; 1,77 € ^c)
	Gemcitabin AqVida (AqVida GmbH) PZN: 17257714; 38 mg/ml (200 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	28,85 € ^a 26,25 € (0,83 € ^b ; 1,77 € ^c)
Durvalumab	Imfinzi® (AstraZeneca AB) PZN: 13929401; 50 mg/ml (500 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	2.105,19 € ^a 1.986,48 € (116,94 € ^b ; 1,77 € ^c)
Nivolumab	OPDIVO® (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG) PZN: 17197047; 10 mg/ml (120 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	1.539,71 € ^a 1.453,30 € (84,64 € ^b ; 1,77 € ^c)
Docetaxel	Docetaxel Zentiva (Zentiva Pharma GmbH) PZN: 16809347; 160 mg/8 ml (160 mg) 1 Dfl. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	515,78 € ^a 490,14 € (23,94 € ^b ; 1,77 € ^c)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-15 werden die Kosten pro Packung für Tislelizumab und die zVT dargestellt. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Apothekenabgabepreis inklusive des aktuell gültigen Mehrwertsteuersatzes von 19 % gemäß Lauer-Taxe (Stand: 15.08.2025) gewählt (21). Arzneimittel, die außer Vertrieb sind, sowie Musterpackungen und Importpräparate wurden nicht berücksichtigt.

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

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

Zu bewertendes Arzneimittel Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvant und anschließend als Monotherapie zur adjuvant Behandlung

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Die Apothekenabgabepreise sowie die berücksichtigten gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte sind der Tabelle 3-15 zu entnehmen.

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

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

Die Berechnungen der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte sind im Detail der zugrunde liegenden Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten zu entnehmen (11). Die Berechnungen erfolgten in Excel anhand 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 3-16 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 3-16: 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach chirurgischer Resektion				
<i>Neoadjuvante Phase – 1. Jahr</i>				
Tislelizumab (Tevimbra [®])	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3,0 oder 4,0
Carboplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3,0 oder 4,0
Cisplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3,0 oder 4,0
		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 – 4,4 l/Tag	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3,0 oder 4,0
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g/Tag	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3,0 oder 4,0
Pemetrexed		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3,0 oder 4,0
		Dexamethason 2 x 4 mg/Tag	3 x pro 21-Tage-Zyklus	9,0 oder 12,0
		Folsäure 350 – 1.000 µg	1 x pro 21-Tage-Zyklus	63,0 oder 84,0
		Vitamin B12-Injektion 1.000 µg	1 x vor Beginn der Behandlung und nach jedem dritten 21-Tage-Zyklus	2,0
Paclitaxel		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3,0 oder 4,0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Dexamethason 20 mg	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3,0 oder 4,0
		Dimetindien 1 ml/10 kg	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3,0 oder 4,0
		Cimetidin 2 x 200 mg	1 x pro 21-Tage-Zyklus	3,0 oder 4,0
<i>Adjuvante Phase – 1. Jahr</i>				
Tislelizumab (Tevimbra®)	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro 42-Tage-Zyklus	7,0 oder 8,0
<i>Adjuvante Phase – 2. Jahr</i>				
Tislelizumab (Tevimbra®)	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro 42-Tage-Zyklus	1,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach chirurgischer Resektion				
<i>Neoadjuvante Phase – 1. Jahr</i>				
Pembrolizumab	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro 21-Tage-Zyklus oder 1 x pro 42-Tage-Zyklus	4,0 oder 2,0
Cisplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0
		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 – 4,4 l/Tag	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g/Tag	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0
Pemetrexed		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Dexamethason 2 x 4 mg/Tag	3 x pro 21-Tage-Zyklus	12,0
		Folsäure 350 – 1.000 µg	1 x pro 21-Tage-Zyklus	84,0
		Vitamin B12-Injektion 1.000 µg	1 x vor Beginn der Behandlung und nach jedem dritten 21-Tage-Zyklus	2,0
Gemcitabin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	an Tag 1 und 8 pro 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	8,0
<i>Adjuvante Phase – 1. Jahr</i>				
Pembrolizumab	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro 21-Tage-Zyklus oder 1 x pro 42-Tage-Zyklus	13,0 oder 7,0
Durvalumab in Kombination mit platinbasiertter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach chirurgischer Resektion				
<i>Neoadjuvante Phase – 1. Jahr</i>				
Durvalumab	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0
Carboplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0
Cisplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0
		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 – 4,4 l/Tag	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g/Tag	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0

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
Pemetrexed		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0
		Dexamethason 2 x 4 mg/Tag	3 x pro 21-Tage-Zyklus	12,0
		Folsäure 350 – 1.000 µg	1 x pro 21-Tage-Zyklus	84,0
		Vitamin B12-Injektion 1.000 µg	1 x vor Beginn der Behandlung und nach jedem dritten 21-Tage-Zyklus	2,0
Gemcitabin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	an Tag 1 und 8 pro 21-Tage-Zyklus für 4 Zyklen	8,0
Paclitaxel		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0
		Dexamethason 20 mg	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0
		Dimetindien 1 ml/10 kg	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0
		Cimetidin 2 x 200 mg	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0
<i>Adjuvante Phase – 1. Jahr</i>				
Durvalumab	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro 28-Tage-Zyklus	11,0
<i>Adjuvante Phase – 2. Jahr</i>				
Durvalumab	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro 28-Tage-Zyklus	1,0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach chirurgischer Resektion				
<i>Neoadjuvante Phase – 1. Jahr</i>				
Nivolumab	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko (nur für Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Score $\geq 1\%$)	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0
Carboplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0
Cisplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0
		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 – 4,4 l/Tag	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g/Tag	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0
Pemetrexed		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0
		Dexamethason 2 x 4 mg/Tag	3 x pro 21-Tage-Zyklus	12,0
		Folsäure 350 - 1.000 µg	1 x pro 21-Tage-Zyklus	84,0
		Vitamin B12-Injektion 1.000 µg	1 x vor Beginn der Behandlung und nach jedem dritten 21-Tage-Zyklus	2,0
Docetaxel		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0
Paclitaxel		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0
		Dexamethason 20 mg	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Dimetindien 1 ml/10 kg	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0
		Cimetidin 2 x 200 mg	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4,0
<i>Adjuvante Phase – 1. Jahr</i>				
Nivolumab	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko (nur für Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Score ≥ 1 %)	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro 28-Tage-Zyklus	11,0
<i>Adjuvante Phase – 2. Jahr</i>				
Nivolumab	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko (nur für Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Score ≥ 1 %)	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro 28-Tage-Zyklus	2,0
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (1-10, 12, 13, 18, 24-29)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

In Tabelle 3-16 werden die zusätzlich notwendigen sowie sonstigen GKV-Leistungen dargestellt. Diese ergeben sich aus den Angaben in den jeweiligen Fachinformationen (1-10, 12-14, 24-29). Berücksichtigt werden direkt mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehende Kosten, sofern regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder sonstiger Leistungen bestehen. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen), die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei der Anwendung von Tislelizumab

Für die Behandlung mit Tislelizumab fallen keine zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen an (14).

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/m² KOF erforderlich (1, 12). Vor und nach der Anwendung von Cisplatin ist daher eine Hydrierung mit 3 bis 4,4 l einer physiologischen 0,9 %-Natriumchlorid-Lösung und eine forcierte Diurese mittels i. v. Gabe von 37,5 g Mannitol als 10 %-Lösung (375 ml einer 10 %-Mannitol-Lösung) obligat. Es ist eine Behandlung mit einer Mannitol- bzw. Natriumchlorid-Lösung pro Zyklus erforderlich. Damit ergeben sich für die Anwendung von Cisplatin pro Patient pro Jahr 3,0 bis 4,0 Gaben einer Mannitol- sowie einer Natriumchlorid-Infusionslösung als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (11).

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei der Anwendung von Pemetrexed

Gemäß Fachinformation muss bei der Therapie mit Pemetrexed zur Reduktion der Häufigkeit und Schwere von Hautreaktionen am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung ein Kortikosteroid gegeben werden. Das Kortikosteroid muss einer zweimal täglichen oralen Gabe von 4 mg Dexamethason entsprechen (7, 27). Daraus resultieren pro Zyklus drei Behandlungstage mit je zweimal 4 mg Dexamethason (27). Zusätzlich ist eine orale Gabe von Folsäure (350 µg bis 1.000 µg) täglich und eine intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1.000 µg) in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis sowie nach jedem dritten Zyklus erforderlich (7, 28, 29). Die begleitende Behandlung mit Folsäure erfolgt kontinuierlich einmal am Tag. Während der sieben Tage vor der ersten Dosis Pemetrexed müssen mindestens fünf Dosen Folsäure eingenommen werden und die Einnahme muss während der gesamten Therapiedauer sowie für weitere 21 Tage nach der letzten Pemetrexed-Dosis fortgesetzt werden. Die handelsübliche Wirkstoffmenge für apothekenpflichtige Folsäurepräparate ist 400 µg bzw. 0,4 mg pro Tablette. Für die Berechnung der Kosten wird deshalb mit einer Spanne von 400 µg bis 800 µg pro Tag gerechnet, was ein bis zwei Tabletten pro Gabe entspricht (11).

Zusammenfassend ergeben sich bei der Anwendung von Pemetrexed pro Jahr pro Patient 9,0 bis 12,0 Behandlungen mit einem Kortikosteroid, 2 Injektionen Vitamin B12 sowie 63,0 bis 84,0 Gaben Folsäure als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (27-29).

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei der Anwendung von Paclitaxel

Gemäß Fachinformation von Paclitaxel müssen alle Patienten mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H2-Rezeptorantagonisten vorbehandelt werden (4, 8).

Das Kortikosteroid Dexamethason wird bei oraler Gabe zweimal am Tag zu je 20 mg verabreicht (4, 8, 28). Dies entspricht einer Tablette pro Gabe. Neben Dexamethason ist die begleitende Medikation mit Diphenhydramin 50 mg i. v. oder einem vergleichbaren Antihistaminikum erforderlich. Das Antihistaminikum Dimetindenmaleat wird in einer Dosierung von 1 mg pro 10 kg Körpergewicht (KG) verabreicht (24). Für einen Standardpatienten mit 77,7 kg ergibt sich somit ein Verbrauch von 7,8 mg pro Gabe. Das entspricht zwei Ampullen mit je 4 mg Dimetindenmaleat pro Gabe (11). Darüber hinaus erfolgt die Medikation mit einem H2-Rezeptorantagonisten, mit beispielsweise 300 mg Cimetidin i. v.. Aktuell ist nur eine Injektionsformulierung von Cimetidin 200 mg/2 ml verfügbar. Davon werden zwei Ampullen benötigt, um die erforderliche Dosierung von 300 mg Cimetidin pro Gabe zu ermöglichen (25). Damit ergeben sich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei der Anwendung von Paclitaxel pro Jahr pro Patient 3,0 bis 4,0 Gaben mit jeweils einem Kortikosteroid (mit zweimal täglicher Gabe), einem Antihistaminikum und einem H2-Rezeptorantagonisten in der entsprechenden Dosierung (11).

Sonstige GKV-Leistungen

Neben den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden sonstige GKV-Leistungen bei der Berechnung der Therapiekosten berücksichtigt. Für die Herstellung von zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen und für die Herstellung von parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern fallen Zuschläge von maximal 100 € pro applikationsfertige Einheit an. Die Höhe der Zuschläge zur Herstellung von parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern und von zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen entsprechen dem aktuellen Vorgehen des G-BA (30, 31).

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 (11).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro ^a
Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung: 3 – 4,4 l (z. B. ISOTONISCHE Natriumchlorid-Lsg. 0,9 % Mediph.Kunst.)	Für 3 x 21-Tage-Zyklen ^b : 6,68 € – 13,33 € Für 4 x 21-Tage-Zyklen ^b : 8,09 € – 12,57 €
Mannitol 10 % Infusionslösung: 37,5 g (z. B. OSMOSTERIL 10 % Plastikfl.)	Für 3 x 21-Tage-Zyklen ^b : 32,00 € Für 4 x 21-Tage-Zyklen ^b : 24,00 € ^c
Dexamethason 2 x 4 mg/Behandlungstag (z. B. DEXAMETHASON TAD)	Für 3 x 21-Tage-Zyklen ^b : 2,42 € ^a Für 4 x 21-Tage-Zyklen ^b : 3,40 € ^a
Dexamethason 20 mg (z. B. DEXAMETHASON TAD)	Für 3 x 21-Tage-Zyklen ^b : 10,22 € ^a Für 4 x 21-Tage-Zyklen ^b : 7,66 € ^a
Vitamin B12 Injektion 1000 µg (z. B. ANKERMANN)	Für 3 x 21-Tage-Zyklen ^b : 2,24 € ^a Für 4 x 21-Tage-Zyklen ^b : 2,24 € ^a
Folsäure 350 – 1000 µg ^b (z. B. Folveran [®])	Für 3 x 21-Tage-Zyklen ^{b, d} : 0,21 € – 0,37 € ^a Für 4 x 21-Tage-Zyklen ^{b, d} : 0,18 – 0,33 € ^a
Dimetindien 1 ml/10 kg (z. B. HISTAKUT)	Für 3 x 21-Tage-Zyklen ^b : 11,70 € ^a Für 4 x 21-Tage-Zyklen ^b : 8,78 € ^a
Cimetidin 2 x 200 mg (z. B. H2-Blocker ratiopharm)	Für 3 x 21-Tage-Zyklen ^b : 6,46 € ^a Für 4 x 21-Tage-Zyklen ^b : 4,84 € ^a

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro ^a
Sonstige GKV-Leistungen	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100,00 €
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
<p>a: Berechnung erfolgte in Excel mit auf die zweite Nachkommastelle gerundeten Zahlen. b: Bei einer begrenzten Anzahl an Zyklen können die Kosten pro Leistung aufgrund von Verwurf oder der Verwendung von anderen, für diesen Behandlungsmodus wirtschaftlicheren Packungen abweichen. c: Für den angegebenen Behandlungsmodus wird jeweils eine Packung mit einem Preis von 96,00 € benötigt und auf die jeweilige Anzahl an Anwendungen aufgeteilt, um die Kosten pro Leistung zu berechnen. Die detaillierte Herleitung ist der Kosten Excel zu entnehmen (11). d: Angabe laut Fachinformation zu Pemetrexed. Die zur Kostenberechnung zur Verfügung stehenden Tabletten sind nicht teilbar und die Wirkstoffmenge liegt bei 400 µg. Für die Berechnung der Kosten wird deshalb mit einer Spanne von 400 µg – 800 µg pro Tag gerechnet, was 1 – 2 Tabletten pro Gabe entspricht. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: (11, 21, 30)</p>	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-17 angegebenen Kosten für Begleitmedikationen wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15.08.2025) entnommen (21). Es wurde jeweils die zweckmäßigste und wirtschaftlichste Darreichungsform pro Gabe gewählt. Alle Berechnungen zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte entsprechen der Vorgehensweise zur Berechnung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT in Abschnitt 3.3.3 und sind im Detail der Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten zu entnehmen (11). Die Angaben zu sonstigen GKV-Leistungen entstammen der Hilfstaxe (30).

Die Kostenangaben zur Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung oder einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern entsprechen dem aktuellen Vorgehen des G-BA (30, 31). Bei einer begrenzten Anzahl an Zyklen können die Kosten pro Leistung aufgrund von Verwurf oder der Verwendung von anderen, für diesen Behandlungsmodus wirtschaftlicheren Packungen abweichen. Die genauen verwendeten Packungen können ebenfalls der Excel-Datei zur Kalkulation der Therapiekosten entnommen werden (11).

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (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 3-18: 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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach chirurgischer Resektion			
<i>Neoadjuvante Phase – 1. Jahr</i>			
Tislelizumab (Tevimbra®)	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	Für 3 x 21-Tage-Zyklen: 300,00 € Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 400,00 €
Carboplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Für 3 x 21-Tage-Zyklen: 300,00 € Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 400,00 €
Cisplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Für 3 x 21-Tage-Zyklen: 300 € Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 400,00 €
		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 – 4,4 l/Tag	Für 3 x 21-Tage-Zyklen: 20,05 € – 39,99 € Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 32,37 € – 50,26 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g/Tag	Für 3 x 21-Tage-Zyklen: 96,00 € Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 96,00 €

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
Paclitaxel		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Für 3 x 21-Tage-Zyklen: 300,00 € Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 400,00 €
		Dexamethason 20 mg	Für 3 x 21-Tage-Zyklen: 30,65 € Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 30,65 €
		Diphenhydramin 1 ml/10 kg	Für 3 x 21-Tage-Zyklen: 35,10 € Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 35,10 €
		Cimetidin 2 x 200 mg	Für 3 x 21-Tage-Zyklen: 19,37 € Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 19,37 €
Pemetrexed		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Für 3 x 21-Tage-Zyklen: 300,00 € Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 400,00 €
		Dexamethason 2 x 4 mg/Tag	Für 3 x 21-Tage-Zyklen: 21,79 € Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 40,82 €
		Folsäure 350 – 1.000 µg	Für 3 x 21-Tage-Zyklen: 13,13 € – 23,38 € Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 14,74 € – 27,87 €

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
		Vitamin B12-Injektion 1.000 µg	Für 3 x 21-Tage-Zyklen: 4,48 € Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 4,48 €
<i>Adjuvante Phase – 1. Jahr</i>			
Tislelizumab (Tevimbra®)	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	Für 7 x 21-Tage-Zyklen: 700,00 € Für 8 x 21-Tage-Zyklen: 800,00 €
<i>Adjuvante Phase – 2. Jahr</i>			
Tislelizumab (Tevimbra®)	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	Für 1 x 21-Tage-Zyklus: 100,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Pembrolizumab in Kombination mit platinbasiertter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach chirurgischer Resektion			
<i>Neoadjuvante Phase – 1. Jahr</i>			
Pembrolizumab	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 400,00 € Für 2 x 42-Tage-Zyklen: 200,00 €
Cisplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 400,00 €
		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 – 4,4 l/Tag	Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 32,37 € – 50,26 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g/Tag	Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 96,00 €
Pemetrexed		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 400,00 €

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
		Dexamethason 2 x 4 mg/Tag	Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 40,82 €
		Folsäure 350 – 1.000 µg	Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 14,74 € – 27,87 €
		Vitamin B12-Injektion 1.000 µg	Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 4,48 €
		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 800,00 €
<i>Adjuvante Phase – 1. Jahr</i>			
Pembrolizumab	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	Für 13 x 21-Tage-Zyklen: 1.300,00 € Für 7 x 42-Tage-Zyklen: 700,00 €
Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach chirurgischer Resektion			
<i>Neoadjuvante Phase – 1. Jahr</i>			
Durvalumab	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 400,00 €
Carboplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 400,00 €
Cisplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 400,00 €
		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 – 4,4 l/Tag	Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 32,37 € – 50,26 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g/Tag	Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 96,00 €

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
Pemetrexed		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 400,00 €
		Dexamethason 2 x 4 mg/Tag	Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 40,82 €
		Folsäure 350 – 1.000 µg	Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 14,74 € – 27,87 €
		Vitamin B12-Injektion 1.000 µg	Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 4,48 €
Gemcitabin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 800,00 €
Paclitaxel		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 400,00 €
		Dexamethason 20 mg	Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 30,65 €
		Diphenhydramin 1 ml/10 kg	Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 35,10 €
		Cimetidin 2 x 200 mg	Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 19,37 €
<i>Adjuvante Phase – 1. Jahr</i>			
Durvalumab	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	Für 11 x 28-Tage-Zyklen: 1.100,00 €
<i>Adjuvante Phase – 2. Jahr</i>			
Durvalumab	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	Für 1 x 28-Tage-Zyklus: 100,00 €

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
Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach chirurgischer Resektion			
<i>Neoadjuvante Phase – 1. Jahr</i>			
Nivolumab	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko (nur für Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Score $\geq 1\%$)	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 400,00 €
Carboplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 400,00 €
Cisplatin		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 400,00 €
		Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 3 – 4,4 l/Tag	Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 32,37 € – 50,26 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Infusionslösung, 37,5 g/Tag	Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 96,00 €
Pemetrexed		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 400,00 €
		Dexamethason 2 x 4 mg/Tag	Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 40,82 €
		Folsäure 350 – 1.000 µg	Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 14,74 € – 27,87 €
		Vitamin B12-Injektion 1.000 µg	Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 4,48 €
Docetaxel		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 400,00 €
Paclitaxel		Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 400,00 €
		Dexamethason 20 mg	Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 30,65 €

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
		Diphenhydramin 1 ml/10 kg	Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 35,10 €
		Cimetidin 2 x 200 mg	Für 4 x 21-Tage-Zyklen: 19,37 €
<i>Adjuvante Phase – 1. Jahr</i>			
Nivolumab	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko (nur für Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Score $\geq 1\%$)	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	Für 11 x 28-Tage-Zyklen: 1.100,00 €
<i>Adjuvante Phase – 2. Jahr</i>			
Nivolumab	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko (nur für Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Score $\geq 1\%$)	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	Für 2 x 28-Tage-Zyklen: 200,00 €
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (11)			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tislelizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach chirurgischer Resektion					
<i>1. Jahr (Neoadjuvante + adjuvante Phase)</i>					
Tislelizumab (Tevimbra®) + Cisplatin + Pemetrexed (3 Zyklen neoadjuvant)	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	12.955,56 €	0,00 €	300,00 €	13.255,56 €
		346,62 €	116,05 € – 135,99 €	300,00 €	762,67 € – 782,61 €
		3.210,72 €	39,40 € – 49,65 €	300,00 €	3.550,12 € – 3.560,37 €
		69.096,32 €	0,00 €	800,00 €	69.896,32 €
		Summe: 85.609,22 €	Summe: 155,45 € – 185,64 €	Summe: 1.700,00 €	Summe: 87.464,67 € – 87.494,86 €
		17.274,08 €	0,00 €	400,00 €	17.674,08 €
Tislelizumab (Tevimbra®) + Cisplatin + Pemetrexed (4 Zyklen neoadjuvant)		462,16 €	128,37 € – 146,26 €	400,00 €	990,53 € – 1.008,42 €
		4.280,96 €	60,04 € – 73,17 €	400,00 €	4.741,00 € – 4.754,13 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimittel -kosten 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
Tislelizumab (Tevimbra [®]) (7 Zyklen adjuvant) ^b		60.459,28 €	0,00 €	700,00 €	61.159,28 €
		Summe: 82.476,48 €	Summe: 188,41 € – 219,43 €	Summe: 1.900,00 €	Summe: 84.564,89 € – 84.595,91 €
		12.955,56 €	0,00 €	300,00 €	13.255,56 €
		1.046,67 €	0,00 €	300,00 €	1.346,67 €
		3.210,72 €	39,40 € – 49,65 €	300,00 €	3.550,12 € – 3.560,37 €
		69.096,32 €	0,00 €	800,00 €	69.896,32 €
		Summe: 86.309,27 €	Summe: 39,40 € – 49,65 €	Summe: 1.700,00 €	Summe: 88.048,67 € – 88.058,92 €
		17.274,08 €	0,00 €	400,00 €	17.674,08 €
		1.395,56 €	0,00 €	400,00 €	1.795,56 €
		4.280,96 €	60,04 € – 73,17 €	400,00 €	4.741,00 € – 4.754,13 €
Tislelizumab (Tevimbra [®]) (8 Zyklen adjuvant) ^a		60.459,28 €	0,00 €	700,00 €	61.159,28 €
		Summe: 83.409,88 €	Summe: 60,04 € – 73,17 €	Summe: 1.900,00 €	Summe: 85.369,92 € – 85.383,05 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimittel -kosten 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
Tislelizumab (Tevimbra®) + Cisplatin		12.955,56 €	0,00 €	300,00 €	13.255,56 €
+ Paclitaxel (3 Zyklen neoadjuvant)		346,62 €	116,05 € – 135,99 €	300,00 €	762,67 € – 782,61 €
Tislelizumab (Tevimbra®) (8 Zyklen adjuvant) ^a		2.943,90 €	85,12 €	300,00 €	3.329,02 €
		69.096,32 €	0,00 €	800,00 €	69.896,32 €
		Summe: 85.342,40 €	Summe: 201,17 € – 221,11 €	Summe: 1.700,00 €	Summe: 87.243,57 € – 87.263,51 €
Tislelizumab (Tevimbra®) + Cisplatin		17.274,08 €	0,00 €	400,00 €	17.674,08 €
+ Paclitaxel (4 Zyklen neoadjuvant)		462,16 €	128,37 € – 146,26 €	400,00 €	990,53 € – 1.008,42 €
Tislelizumab (Tevimbra®) (7 Zyklen adjuvant) ^b		3.925,20 €	85,12 €	400,00 €	4.410,32 €
		60.459,28 €	0,00 €	700,00 €	61.159,28 €
		Summe: 82.120,72 €	Summe: 213,49 € – 231,38 €	Summe: 1.900,00€	Summe: 84.234,21 € – 84.252,10 €
Tislelizumab (Tevimbra®) + Carboplatin		12.955,56 €	0,00 €	300,00 €	13.255,56 €
+ Paclitaxel (3 Zyklen neoadjuvant)		1.046,67 €	0,00 €	300,00 €	1.346,67 €
Tislelizumab (Tevimbra®) (8 Zyklen adjuvant) ^a		2.943,90 €	85,12 €	300,00 €	3.329,02 €
		69.096,32 €	0,00 €	800,00 €	69.896,32 €
		Summe: 86.042,45 €	Summe: 85,12 €	Summe: 1.700,00 €	Summe: 87.827,57 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittel-kosten 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
Tislelizumab (Tevimbra®) + Carboplatin + Paclitaxel (4 Zyklen neoadjuvant)		17.274,08 €	0,00 €	400,00 €	17.674,08 €
		1.395,56 €	0,00 €	400,00 €	1.795,56 €
		3.925,20 €	85,12 €	400,00 €	4.410,32
		60.459,28 €	0,00 €	700,00 €	61.159,28 €
		Summe: 83.054,12 €	Summe: 85,12 €	Summe: 1.900,00€	Summe: 85.039,24 €
<i>2. Jahr (Adjuvante Phase)</i>					
Tislelizumab (Tevimbra®) (1 Zyklus adjuvant) ^b	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	8.637,04 €	0,00 €	100,00 €	8.737,04 €
Gesamtsumme (neoadjuvante und adjuvante Behandlung)^c:		85.342,40 € – 92.046,92 €	39,40 € – 231,38 €	1.700,00 € – 2.000,00 €	87.243,57 € – 94.120,09 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach chirurgischer Resektion					
<i>1. Jahr (Neoadjuvante + adjuvante Phase)</i>					
Pembrolizumab + Cisplatin + Pemetrexed (4 Zyklen neoadjuvant)	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	18.721,56 €	0,00 €	400,00 €	19.121,56 €
		462,16 €	128,37 € – 146,26 €	400,00 €	990,53 € – 1.008,42 €
		4.280,96 €	60,04 € – 73,17 €	400,00 €	4.741,00 € – 4.754,13 €
		60.845,07 €	0,00 €	1.300,00 €	62.145,07 €
		Summe: 84.309,75 €	Summe: 188,41 € – 219,43 €	Summe: 2.500,00 €	Summe: 86.998,16 € – 87.029,18€

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimittel -kosten 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
Pembrolizumab + Cisplatin + Pemetrexed (2 Zyklen neoadjuvant) Pembrolizumab (7 Zyklen adjuvant) ^d		18.721,56 €	0,00 €	200,00 €	18.921,56
		462,16 €	128,37 € – 146,26 €	400,00 €	990,53 € – 1.008,42 €
		4.280,96 €	60,04 € – 73,17 €	400,00 €	4.741,00 € – 4.754,13 €
		65.525,46 €	0,00 €	700,00 €	66.225,46 €
		Summe: 88.990,14 €	Summe: 188,41 € – 219,43 €	Summe: 1.700,00 €	Summe: 90.878,55 € – 90.909,57 €
Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin (4 Zyklen neoadjuvant) Pembrolizumab (13 Zyklen adjuvant) ^d		18.721,56 €	0,00 €	400,00 €	19.121,56 €
		462,16 €	128,37 € – 146,26 €	400,00 €	990,53 € – 1.008,42 €
		1.439,36 €	0,00 €	800,00 €	2.239,36 €
		60.845,07 €	0,00 €	1.300,00 €	62.145,07 €
		Summe: 81.468,15 €	Summe: 128,37 € – 146,26 €	Summe: 2.900,00 €	Summe: 84.496,52 € – 84.514,41 €
Pembrolizumab + Cisplatin + Gemcitabin (2 Zyklen neoadjuvant) Pembrolizumab (7 Zyklen adjuvant) ^d		18.721,56 €	0,00 €	200,00 €	18.921,56 €
		462,16 €	128,37 € – 146,26 €	400,00 €	990,53 € – 1.008,42 €
		1.439,36 €	0,00 €	800,00 €	2.239,36 €
		65.525,46 €	0,00 €	700,00 €	66.225,46 €
		Summe: 86.148,54 €	Summe: 128,37 € – 146,26 €	Summe: 2.100,00 €	Summe: 88.376,91 € – 88.394,80 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittel-kosten 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
Gesamtsumme (neoadjuvante und adjuvante Behandlung)^e:		81.468,15 € – 88.990,14 €	60,04 € – 219,43 €	1.700,00 € – 2.900,00 €	84.496,52 € – 90.909,57 €
Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach chirurgischer Resektion					
<i>1. Jahr (Neoadjuvante + adjuvante Phase)</i>					
Durvalumab + Cisplatin + Pemetrexed (4 Zyklen neoadjuvant) Durvalumab (11 Zyklen adjuvant) ^e	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	23.837,76 € 462,16 € 4.280,96 € 65.553,84 € Summe: 94.134,72 €	0,00 € 128,37 € – 146,26 € 60,04 € – 73,17 € 0,00 € Summe: 188,41 € – 219,43 €	400,00 € 400,00 € 400,00 € 1.100,00 € Summe: 2.300,00 €	24.237,76 € 990,53 € – 1.008,42 € 4.741,00 € – 4.754,13 € 66.653,84 € Summe: 96.623,13 € – 96.654,15 €
Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin (4 Zyklen neoadjuvant) Durvalumab (11 Zyklen adjuvant) ^e		23.837,76 € 462,16 € 1.859,36 € 65.553,84 € Summe: 91.713,12 €	0,00 € 128,37 € – 146,26 € 0,00 € 0,00 € Summe: 128,37 € – 146,26 €	400,00 € 400,00 € 800,00 € 1.100,00 € Summe: 2.700,00 €	24.237,76 € 990,53 € – 1.008,42 € 2.659,36 € 66.653,84 € Summe: 94.541,49 € – 94.559,38 €
Durvalumab + Carboplatin		23.837,76 € 1.395,56 €	0,00 € 0,00 €	400,00 € 400,00 €	24.237,76 € 1.795,56 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten 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
+ Paclitaxel (4 Zyklen neoadjuvant) Untergrenze ^f		4.279,00 €	85,12 €	400,00 €	4.764,12 €
		65.553,84 €	0,00 €	1.100,00 €	66.653,84 €
		Summe: 95.066,16 €	Summe: 85,12 €	Summe: 2.300,00 €	Summe: 97.451,28 €
		23.837,76 €	0,00 €	400,00 €	24.237,76 €
Durvalumab + Carboplatin + Paclitaxel (4 Zyklen neoadjuvant) Obergrenze ^f		1.707,04 €	0,00 €	400,00 €	2.107,04 €
		4.279,00 €	85,12 €	400,00 €	4.764,12 €
		65.553,84 €	0,00 €	1.100,00 €	66.653,84 €
		Summe: 95.377,64 €	Summe: 85,12 €	Summe: 2.300,00 €	Summe: 97.762,76 €
Durvalumab + Carboplatin + Pemetrexed (4 Zyklen neoadjuvant) Untergrenze ^f		23.837,76 €	0,00 €	400,00 €	24.237,76 €
		1.395,56 €	0,00 €	400,00 €	1.795,56 €
		4.280,96 €	60,04 € – 73,17 €	400,00 €	4.741,00 € – 4.754,13 €
		65.553,84 €	0,00 €	1.100,00 €	66.653,84 €
		Summe: 95.068,12 €	Summe: 60,04 € – 73,17 €	Summe: 2.300,00 €	Summe: 97.428,16 € – 97.441,29 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Durvalumab + Carboplatin + Pemetrexed (4 Zyklen neoadjuvant) Obergrenze ^f Durvalumab (11 Zyklen adjuvant) ^e		23.837,76 €	0,00 €	400,00 €	24.237,76 €
		1.707,04 €	0,00 €	400,00 €	2.107,04 €
		4.280,96 €	60,04 € – 73,17 €	400,00 €	4.741,00 € – 4.754,13 €
		65.553,84 €	0,00 €	1.100,00 €	66.653,84 €
		Summe: 95.379,60 €	Summe: 60,04 € – 73,17 €	Summe: 2.300,00 €	Summe: 97.739,64 € – 97.752,77 €
2. Jahr (Adjuvant Phase)					
Durvalumab (1 Zyklus adjuvant) ^e	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko	5.959,44 €	0,00 €	100,00 €	6.059,44 €
Gesamtsumme (neoadjuvante und adjuvante Behandlung)^c:		97.672,56 € – 101.339,04 €	60,04 € – 219,43 €	2.300,00 € – 2.700,00 €	100.600,93 € – 103.822,20 €
Nivolumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach chirurgischer Resektion					
1. Jahr (Neoadjuvante + adjuvante Phase)					
Nivolumab + Cisplatin + Pemetrexed (4 Zyklen neoadjuvant) Nivolumab (11 Zyklen adjuvant) ^g	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko (nur für Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Score ≥ 1 %)	17.439,60 €	0,00 €	400,00 €	17.839,60 €
		462,16 €	128,37 € – 146,26 €	400,00 €	990,53 € – 1.008,42 €
		4.280,96 €	60,04 € – 73,17 €	400,00 €	4.741,00 € – 4.754,13 €
		63.945,20 €	0,00 €	1.100,00 €	65.045,20 €
		Summe: 86.127,92 €	Summe: 188,41 € – 219,43 €	Summe: 2.300,00 €	Summe: 88.616,33 € – 89.647,35 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimittel -kosten 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
Nivolumab + Cisplatin + Docetaxel (4 Zyklen neoadjuvant) Nivolumab (11 Zyklen adjuvant) ^g		17.439,60 €	0,00 €	400,00 €	17.839,60 €
		6.093,24 €	128,37 € – 146,26 €	400,00 €	6.621,61 € – 6.639,50 €
		1.960,28 €	0,00 €	400,00 €	2.360,28 €
		63.945,20 €	0,00 €	1.100,00 €	65.045,20 €
		Summe: 89.438,32 €	Summe: 128,37 € – 146,26 €	Summe: 2.300,00 €	Summe: 91.866,69 € – 91.884,58 €
Nivolumab + Carboplatin + Paclitaxel (4 Zyklen neoadjuvant) Untergrenze ^h Nivolumab (11 Zyklen adjuvant) ^g		17.439,60 €	0,00 €	400,00 €	17.839,60 €
		1.395,56 €	0,00 €	400,00 €	1.795,56 €
		3.925,20 €	85,12 €	400,00 €	4.410,32
		63.945,20 €	0,00 €	1.100,00 €	65.045,20 €
		Summe: 86.705,56 €	Summe: 85,12 €	Summe: 2.300,00 €	Summe: 89.090,68 €
Nivolumab + Carboplatin + Paclitaxel (4 Zyklen neoadjuvant) Obergrenze ^h Nivolumab (11 Zyklen adjuvant) ^g		17.439,60 €	0,00 €	400,00 €	17.839,60 €
		1.707,04 €	0,00 €	400,00 €	2.107,04 €
		4.279,00 €	85,12 €	400,00 €	4.764,12 €
		63.945,20 €	0,00 €	1.100 €	65.045,20 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten 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
		Summe: 87.370,84 €	Summe: 85,12 €	Summe: 2.300 €	Summe: 89.755,96 €
Nivolumab		17.439,60 €	0,00 €	400,00 €	17.839,60 €
+ Carboplatin		1.395,56 €	0,00 €	400,00 €	1.795,56 €
+ Pemetrexed (4 Zyklen neoadjuvant)		4.280,96 €	60,04 € – 73,17 €	400,00 €	4.741,00 € – 4.754,13 €
Untergrenze ^h		63.945,20 €	0,00 €	1.100,00 €	65.045,20 €
Nivolumab (11 Zyklen adjuvant) ^g		Summe: 87.061,32 €	Summe: 60,04 € – 73,17 €	Summe: 2.300,00 €	Summe: 89.421,36 € – 89.434,49 €
Nivolumab		17.439,60 €	0,00 €	400,00 €	17.839,60 €
+ Carboplatin		1.707,04 €	0,00 €	400,00 €	2.107,04 €
+ Pemetrexed (4 Zyklen neoadjuvant)		4.280,96 €	60,04 € – 73,17 €	400,00 €	4.741,00 € – 4.754,13 €
Obergrenze ^h		63.945,20 €	0,00 €	1.100 €	65.045,20 €
Nivolumab (11 Zyklen adjuvant) ^g		Summe: 87.372,80 €	Summe: 60,04 € – 73,17 €	Summe: 2.300 €	Summe: 89.732,84 € – 89.745,97 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittel-kosten 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
2. Jahr (Adjuvant Phase)					
Nivolumab (2 Zyklen adjuvant) ^g	Erwachsene mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko, (nur für Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Score $\geq 1\%$)	11.626,40€	0,00 €	200,00 €	11.826,40 €
Gesamtsumme (neoadjuvante und adjuvante Behandlung)^c:		97.754,32 € – 101.064,72 €	60,04 € – 219,43 €	2.500 €	100.442,73 € – 103.710,98 €

a: Die adjuvante Behandlung mit Tislelizumab als Monotherapie erfolgt für bis zu 8 Zyklen und somit vollständig im 1. Jahr.
b: Die adjuvante Behandlung mit Tislelizumab als Monotherapie erfolgt für bis zu 8 Zyklen und wird daher im 2. Jahr fortgesetzt.
c: Die Gesamtsumme umfasst die Kosten für die vollständige Behandlung (neoadjuvant und adjuvant) im 1. Jahr sowie die ggf. anfallenden Kosten im 2. Jahr.
d: Die adjuvante Behandlung mit Pembrolizumab als Monotherapie erfolgt für bis zu 13 Zyklen oder 7 Zyklen und somit vollständig im 1. Jahr.
e: Die adjuvante Behandlung mit Durvalumab als Monotherapie erfolgt für bis zu 12 Zyklen und wird daher im 2. Jahr fortgesetzt.
f: In der neoadjuvanten Behandlung kann Durvalumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel oder Pemetrexed verabreicht werden. Die Dosierung von Carboplatin kann dabei zwischen AUC 5 (Untergrenze) und AUC 6 (Obergrenze) variieren.
g: Die adjuvante Behandlung mit Nivolumab als Monotherapie erfolgt für bis zu 13 Zyklen und wird daher im 2. Jahr fortgesetzt.
h: In der neoadjuvanten Behandlung kann Nivolumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel oder Pemetrexed verabreicht werden. Die Dosierung von Carboplatin und Paclitaxel können dabei zwischen AUC 5 und 175 mg/m² KOF (Untergrenze) und AUC 6 und 200 mg/m² KOF (Obergrenze) variieren.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quellen: (11)

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 ambularem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungssituation

Für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wird Tislelizumab (Tevimbra[®]) in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach chirurgischer Resektion eingesetzt. Für die Zielpopulation von Tislelizumab erwachsener Patienten mit resektablem NSCLC und hohem Rezidivrisiko ist eine kurative Therapie angezeigt. Die Behandlung zielt auf die vollständige Genesung und damit die Verlängerung des Gesamtüberlebens der Patienten ab (32, 33). Die Therapiewahl erfolgt dabei in Abhängigkeit des Krankheitsstadiums, des Allgemeinzustands, von Komorbiditäten und der Patientenpräferenz (32, 33).

Wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, bestand die Therapie lange Zeit aus der chirurgischen Entfernung des Tumors, die neoadjuvant oder adjuvant durch eine platinbasierte Chemotherapie unterstützt werden konnte (32, 33). Inzwischen hat sich der Einsatz von Immuntherapien als Monotherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie im deutschen Versorgungskontext zur Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko etabliert und wird auch in den deutschen Leitlinien empfohlen (32, 33). Der Einsatz von ICI führt zu einer deutlichen Verbesserung der Behandlungsaussichten der Patienten mit resezierbarem NSCLC. Durch die Therapie mit ICI konnte im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und EFS sowie eine höhere pathologische Komplettremission ohne Nachteile bezüglich der Sicherheit erreicht werden (34-37).

Trotz einer Reihe von Therapieoptionen ist das Lungenkarzinom weiterhin die häufigste bzw. zweithäufigste krebsbedingte Todesursache bei Männern und Frauen in Deutschland und mehr als die Hälfte der Patienten verstirbt im ersten Jahr nach Diagnosestellung (32, 38). Im Vergleich zu anderen bösartigen Erkrankungen hat das Lungenkarzinom eine deutlich schlechtere Prognose und ist mit einer höheren Symptomlast verbunden (38, 39).

Die Behandlungsoptionen für Patienten mit resezierbarem NSCLC mit hohem Rezidivrisiko haben sich in den letzten Jahren durch die Einführung verschiedener ICI erweitert. Die perioperative Behandlung ist ein kuratives Gesamtkonzept und bietet Vorteile für Patienten mit resezierbarem NSCLC. Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, die nach der Resektion keine pCR erreicht haben, was die Mehrheit der Patienten wiederspiegelt (40, 41). Damit stellt die perioperative Behandlung den neuen Therapiestandard im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Die Erweiterung des perioperativen Therapiespektrums mit Tislelizumab für Patienten mit resezierbarem NSCLC ermöglicht somit, ein individuell passendes Therapiekonzept für die Patienten zu finden.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Tislelizumab in der Indikation des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko beträgt gemäß Abschnitt 3.2.4 ca. 5.039 bis 5.724 Patienten. Es ist hierbei zu berücksichtigen, dass aufgrund von Patientenpräferenzen, Präferenzen des behandelnden Arztes, Kontraindikationen und Therapieabbrüchen ggf. nicht alle für eine Therapie mit Tislelizumab infrage kommenden Patienten auch tatsächlich mit Tislelizumab behandelt werden.

Das Anwendungsgebiet von Tislelizumab (Tevimbra[®]) in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung umfasst Patienten mit einem **resezierbarem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko**. Tislelizumab steht für Patienten mit NSCLC somit als zusätzliche Therapiealternative zur Verfügung und erlaubt es, bestmöglich auf die Bedürfnisse der Patienten durch ein individuell passendes Therapieangebot einzugehen.

Kontraindikation

Gemäß der Fachinformation von Tislelizumab sind als Kontraindikationen eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder eine der genannten sonstigen Bestandteile (Natriumcitrat, Citronensäure-Monohydrat, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Trehalose-Dihydrat, Polysorbat 20) zu berücksichtigen (14). Es liegen keine Daten zu dem Anteil an Patienten vor, die die oben genannten Kontraindikationen aufweisen, so dass hierzu eine Auswirkung auf die Versorgungsanteile nicht ermittelt werden kann.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

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

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

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

3.3.7 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 der dargestellten Arzneimittel wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (1-10, 12-14, 24-29). Die Berechnung der Kosten erfolgte anhand von Daten aus der Lauer-Taxe (Stand: 15.08.2025), der Arzneimittelpreisverordnung sowie den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten gemäß § 130 SGB V und § 130a SGB V (21-23, 30).

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 (31).

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. Accord Healthcare B.V. Fachinformation: Cisplatin Accord 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: April 2023]. 2023.
2. AqVida GmbH. Fachinformation: Gemcitabin AqVida 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Januar 2025]. 2025.
3. AstraZeneca AB. Fachinformation: IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juli 2025]. 2025.
4. AxioNovo GmbH. Fachinformation: axitaxel® 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Februar 2020]. 2020.
5. Bendalis GmbH. Fachinformation: Carboplatin Bendalis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Januar 2023]. 2023.
6. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation: OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Filmtabletten [Stand: Mai 2025]. 2025.
7. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation: Pemetrexed Fresenius Kabi 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Dezember 2024]. 2024.
8. Hikma Farmacéutica (Portugal) SA. Fachinformation: Paclitaxel Ribosopharm 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: September 2020]. 2020.
9. Merck Sharp & Dohme B. V. Fachinformation: KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juni 2025]. 2025.
10. Zentiva Pharma GmbH. Fachinformation: Docetaxel Zentiva 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Oktober 2023]. 2023.
11. BeOne Medicines Germany GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV im Anwendungsgebiet von Tislelizumab. 2025.
12. Hikma Farmacéutica (Portugal) SA. Fachinformation: Cisplatin Hikma 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juni 2023]. 2023.
13. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation: Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: April 2024]. 2024.
14. BeOne Medicines Ireland Limited. Fachinformation: Tevibra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: August 2025]. 2025.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, hohes Rezidivrisiko, neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie). 2024.
16. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Mikrozensus - Gesundheitszustand und - relevante Verhalten: - Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021.. 2023. [Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevante-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-insgesamt.htm>, Accessed: 05.08.25].

17. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif). 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
18. BeiGene (Shanghai) Co Ltd. Clinical Study Protocol -A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Neoadjuvant Treatment With Tislelizumab (BGB-A317, Anti-PD-1 Antibody) or Placebo Plus Platinum-Based Doublet Chemotherapy Followed By Adjuvant Tislelizumab or Placebo in Resectable Stage II or IIIA Non-Small Cell Lung Cancer [Version 4.0]. 2024.
19. BeiGene (Shanghai) Co Ltd. Clinical Study Report - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Neoadjuvant Treatment With Tislelizumab (BGB-A317, Anti-PD-1 Antibody) or Placebo Plus Platinum-Based Doublet Chemotherapy Followed By Adjuvant Tislelizumab or Placebo in Resectable Stage II or IIIA Non-Small Cell Lung Cancer (RATIONALE 315) - Studienbericht (Datenschnitt: 7. März 2025; Datum des Berichts: 3. Juli 2025). 2025.
20. BeiGene Ltd., BeiGene (Shanghai) Co Ltd. Clinical Study Report - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Neoadjuvant Treatment With Tislelizumab (BGB-A317, Anti-PD-1 Antibody) or Placebo Plus Platinum-Based Doublet Chemotherapy Followed By Adjuvant Tislelizumab or Placebo in Resectable Stage II or IIIA Non-Small Cell Lung Cancer (RATIONALE 315) - Studienbericht (Datenschnitt: 21. August 2023; Datum des Berichts: 22. Dezember 2023). 2023.
21. Lauer Fischer GmbH. WEBAPO Infosystem LAUER-Taxe Kompetenz online [Datenstand: 15.08.2025]. 2025. [Available from: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>, Accessed: 25.08.2025].
22. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Sozialgesetzbuch (SGB V) Fünftes Buch Gesetzliche Krankenversicherung (Stand: Zuletzt geändert durch Art. 2 G v. 16.9.2022 I 1454) § 130 SGB V Rabatt. 2022. [Available from: <https://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/130.html>, Accessed: 11.08.2025].
23. 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.
24. Gebro Pharma GmbH. Fachinformation: Histakut Dimetindinmaleat 1 mg/ml Injektionslösung [Stand: Februar 2018]. 2018.
25. Ratiopharm GmbH. Fachinformation: H2Blocker-ratiopharm® 200 mg/ 2 ml Injektionslösung [Stand: Dezember 2013]. 2013.
26. TAD Pharma GmbH. Fachinformation: Dexamethason TAD® 20 mg/ -40 mg Tabletten [Stand: Januar 2022]. 2022.
27. TAD Pharma GmbH. Fachinformation: Dexamethason TAD® 4 mg/ -8 mg Tabletten [Stand: Januar 2022]. 2022.
28. Verla-pharm Arzneimittel GmbH & Co. KG. Fachinformation: Folverlan® 0,4 mg [Stand: Oktober 2021]. 2021.
29. WörwagPharma GmbH & Co. KG. Fachinformation: B12 "Ankermann®" 1000µg [Stand: Mai 2025]. 2025.
30. 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.

31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Osimertinib (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie vom 6. Februar 2025. 2025.
32. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. Onkopedia Leitlinien Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). In Griesinger et al. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). 2025.
33. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 4.0 - April 2025, AWMF-Registernummer: 020-007OL. 2025.
34. Mayenga M, Pedroso AR, Ferreira M, Gille T, Pereira Catarata MJ, Duchemann B. The CheckMate 816 trial: a milestone in neoadjuvant chemoimmunotherapy of nonsmall cell lung cancer. *Breathe (Sheff)*. 2024;20(3):240044.
35. Spicer JD, Garassino MC, Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, et al. Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab compared with neoadjuvant chemotherapy alone in patients with early-stage non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-671): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2024;404(10459):1240-52.
36. Huang H, Li L, Tong L, Luo H, Luo H, Zhang Q. Perioperative PD-1/PD-L1 inhibitors for resectable non-small cell lung cancer: A meta-analysis based on randomized controlled trials. *PLoS One*. 2024;19(9):e0310808.
37. Nsclc Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2014;383(9928):1561-71.
38. 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.
39. Davies M. MS 14.02 Dimensions of Quality of Life in Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017;12(11):S1702-S3.
40. Meng Y, Zhang Q, Wu R, Li H, Wang Z, Yao Y, et al. Efficacy and safety of perioperative, neoadjuvant, or adjuvant immunotherapy alone or in combination with chemotherapy in early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Ther Adv Med Oncol*. 2024;16:17588359241284929.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses, hier: Pembrolizumab (D-1059). 2024.

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

Nicht-kleinzeliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC)

Tevimbra® ist in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko bei erwachsenen Patienten angezeigt.

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 Corticosteroiden 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 3-20 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 3-20: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für Tevimbra®

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad ¹	Behandlungsmodifikation für Tevimbra®
Pneumonitis	Grad 2	Aussetzen ^{2,3}
	Wiederkehrender Grad 2; Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen ³
Hepatitis	ALT oder AST > 3 bis 8 x ULN oder Gesamtbilirubin > 1,5 bis 3 x ULN	Aussetzen ^{2,3}
	ALT oder AST > 8 x ULN oder Gesamtbilirubin > 3 x ULN	Dauerhaft absetzen ³
Ausschlag	Grad 3	Aussetzen ^{2,3}
	Grad 4	Dauerhaft absetzen ³
Schwere kutane Nebenwirkungen (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs)	Vermutete SCARs, einschließlich SJS oder TEN	Aussetzen ^{2,3} Bei Verdacht auf SJS oder TEN darf die Behandlung nur dann wieder aufgenommen werden, wenn SJS/TEN in Absprache mit dem/den zuständigen Facharzt/Fachärzten ausgeschlossen wurde.
	Bestätigte SCARs, einschließlich SJS oder TEN	Dauerhaft absetzen
Kolitis	Grad 2 oder 3	Aussetzen ^{2,3}
	Wiederkehrender Grad 3; Grad 4	Dauerhaft absetzen ³
Myositis/Rhabdomyolyse	Grad 2 oder 3	Aussetzen ^{2,3}
	Wiederkehrender Grad 3; Grad 4	Dauerhaft absetzen ³
Hypothyreose	Grad 2, 3 oder 4	Eine Hypothyreose kann ohne Behandlungsunterbrechung mit einer Substitutionstherapie behandelt werden.
Hyperthyreose	Grad 3 oder 4	Aussetzen ² Bei Grad 3 oder 4, der sich auf einen Grad ≤ 2 verbessert hat und mit einer Thyreostatika-Therapie kontrolliert wird, kann bei entsprechender Indikation die Fortsetzung der Behandlung mit Tevimbra® nach Ausschleichen des Kortikosteroids in Betracht gezogen werden. Andernfalls soll die Behandlung abgesetzt werden.

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

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad ¹	Behandlungsmodifikation für Tevimbra®
Pankreatitis	Pankreatitis des Grades 3 oder erhöhte Serumamylase- oder Lipasewerte des Grades 3 oder 4 ($> 2 \times \text{ULN}$)	Aussetzen ^{2,3}
	Grad 4	Dauerhaft absetzen ³
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 3	Aussetzen ^{2,3}
	Wiederkehrender Grad 3; Grad 4	Dauerhaft absetzen ³
Andere Nebenwirkungen		
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion	Grad 1	Erwägen Sie eine Prämedikation zur Prophylaxe von nachfolgenden Infusionsreaktionen. Verlangsamen Sie die Infusionsgeschwindigkeit um 50 %.
	Grad 2	Unterbrechen Sie die Infusion. Bei vollständigem Abklingen oder Rückgang auf Grad 1 die Infusion wieder fortsetzen und die Infusionsgeschwindigkeit um 50 % verringern.
	Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen
ALT = Alanin-Aminotransferase, AST = Aspartat-Aminotransferase, HRT = Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy), SJS = Stevens-Johnson-Syndrom, TEN = Toxische epidermale Nekrose, ULN = Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)		
¹ Die Schweregrade der Toxizität entsprechen den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0 (NCI-CTCAE v4.0). Der Grad der Hypophysitis entspricht NCI-CTCAE v5.0.		
² Wiederaufnahme bei Patienten mit vollständigem oder teilweisem Abklingen (Grad 0 bis 1) nach Ausschleichen des Kortikosteroids über mindestens einen Monat. Dauerhaft absetzen, wenn innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Kortikosteroidgabe kein vollständiges oder teilweises Abklingen erreicht wird oder Prednison innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Kortikosteroidgabe nicht auf $\leq 10 \text{ mg/Tag}$ (oder ein Äquivalent) reduziert werden kann.		
³ Empfohlen wird eine Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder ein Äquivalent, gefolgt von einem stufenweisen Ausschleichen auf $\leq 10 \text{ mg/Tag}$ (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-µm-Inline- oder Add-on-Filter mit geringer Proteinbindungskapazität enthält.

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

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Beurteilung des PD-L1-Status

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

Patientenkarte

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

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen

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

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

Immunvermittelte Pneumonitis

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

Patienten mit immunvermittelter Pneumonitis sollten entsprechend der in Tabelle 3-20 empfohlenen Behandlungsmodifikationen behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Immunvermittelte Hepatitis

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

Patienten mit immunvermittelter Hepatitis sollten entsprechend den in Tabelle 3-20 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 3-20 (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 3-20 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 3-20 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 ≥ 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 3-20 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 3-20 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 3-20 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 (ECOG)-Performance-Status 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 Fetal-tod 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 3-21: Zusammenfassung zu Pharmakovigilanzaktivitäten und der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtiges identifiziertes Risiko		
Immunvermittelte Nebenwirkungen	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</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>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Patientenkarte</p> <p>Rechtsstatus:</p> <p>Verschreibungspflichtig</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>Keine</p>
Wichtiges potenzielles Risiko		
Reproduktions- und Entwicklungstoxizität	<p>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>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</p> <p>SmPC Abschnitt 5.3</p> <p>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>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <p>Keine</p> <p>Rechtsstatus:</p> <p>Verschreibungspflichtig</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <p>Keine</p>
Fehlende Informationen		
Keine		
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle:(1)		

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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

Die Patientenkarte zielt darauf ab, das Bewusstsein der Patienten für die Anzeichen und Symptome zu erhöhen, die für die frühzeitige Erkennung/Identifizierung möglicher immunvermittelter Nebenwirkungen relevant sind, und sie darüber zu informieren, wann sie einen Arzt aufsuchen sollen. Sie enthält auch Aufforderungen zur Eingabe der Kontaktdaten des Arztes und zur Benachrichtigung anderer Ärzte, dass der Patient mit Tevibra® 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 Tevibra® vermarktet wird, alle medizinischen Fachkräfte und Patienten/Betreuer, von denen erwartet wird, dass sie Tevibra® verschreiben und anwenden, Zugang zu der über die medizinischen Fachkräfte verbreitete Patientenkarte haben bzw. diese erhalten.

Die Patientenkarte muss die folgenden Schlüsselemente enthalten:

- Beschreibung der wichtigsten Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Endokrinopathien, immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut, Nephritis und andere immunvermittelte Nebenwirkungen) und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion sowie der Wichtigkeit einer sofortigen Benachrichtigung des behandelnden Arztes, wenn Symptome auftreten.
- Hinweis auf die Wichtigkeit, jegliche Symptome nicht ohne vorherige Konsultation ihrer medizinischen Fachkraft selbst zu behandeln.
- Hinweis auf die Notwendigkeit, die Patientenkarte immer bei sich zu tragen und sie bei allen Arztbesuchen bei anderen medizinischen Fachkräften (z. B. bei Notfällen) vorzulegen.

- Warnhinweis, die das medizinische Fachpersonal, das den Patienten behandelt, jederzeit, auch in Notfällen, darüber informiert, dass der Patient mit Tevimbra® behandelt wird.
- Erinnerung, dass alle bekannten oder vermuteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) auch den örtlichen Aufsichtsbehörden gemeldet werden können.
- Die Kontaktdaten des Tevimbra®-verschreibenden Arztes.

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

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

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 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 3-22 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 3-22: 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	<p>„Die Behandlung mit Tevima® muss von in der Krebstherapie erfahrenen Ärzten eingeleitet und überwacht werden.“ (Seite 3, Abschnitt 4.2)</p> <p>„Tevima® ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss als Infusion verabreicht werden und darf nicht als intravenöse Druck- oder einmalige Bolusinjektion verabreicht werden.“</p> <p>„Die erste Infusion muss über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wenn dies gut vertragen wird, können die nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht werden. Die Infusion sollte über einen intravenösen Zugang erfolgen, der einen sterilen, pyrogenfreien 0,2- oder 0,22-µm-Inline- oder Add-on-Filter mit geringer Proteinbindungskapazität enthält.“ (Seite 7, Abschnitt 4.2)</p> <p>„Die Infusion der ersten Dosis Tislelizumab 400 mg in der adjuvanten Phase muss über einen Zeitraum von 90 Minuten verabreicht werden, wenn es als Folgebehandlung nach der 200-mg-Dosis in der neoadjuvanten Phase zur Behandlung des resezierbaren NSCLC eingesetzt wird. Wenn dies gut vertragen wird, kann die zweite Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wenn die zweite Infusion gut vertragen wird, können die nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht werden.,“ (Seite 7, Abschnitt 4.2)</p> <p>„Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Reaktionen im Zusammenhang mit</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)
		einer Infusion überwacht werden.“ (Seite 10, Abschnitt 4.4)	
2	Lungen- und Röntgenuntersuchung	„Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis überwacht werden. Patienten mit Verdacht auf Pneumonitis sollten mittels Röntgenbildgebung untersucht und infektiöse oder krankheitsbedingte Ursachen ausgeschlossen werden.“ (Seite 8, Abschnitt 4.4)	Ja
3	Leberuntersuchung und -funktionsstest	„Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hepatitis und Veränderungen der Leberfunktion überwacht werden. Leberfunktionstests sollten vor Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung durchgeführt werden.“ (Seite 8, Abschnitt 4.4)	Ja
4	Allergologische Untersuchung	„Die Patienten sollten bei Verdacht auf Hautreaktionen überwacht werden und andere Ursachen sollen ausgeschlossen werden.“ (Seite 8, Abschnitt 4.4)	Ja
5	Untersuchung auf entzündliche Darmerkrankungen	„Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis überwacht werden. Infektiöse und krankheitsbedingte Ursachen sollen ausgeschlossen werden.“ (Seite 8, Abschnitt 4.4)	Ja
6	Immunvermittelte Hautreaktionen	„Die Patienten sollten auf Anzeichen oder Symptome von SCARs (z. B. Vorzeichen eines Fiebers, grippeähnliche Symptome, Schleimhautläsionen oder fortschreitender Hautausschlag) überwacht werden, und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden.“ (Seite 8, Abschnitt 4.4)	Ja

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)
7	Immunvermittelte Endokrinopathien	„Bei immunvermittelten Endokrinopathien kann eine langfristige HRT erforderlich sein.“ (Seite 9, Abschnitt 4.4)	Nein
8	Schildrüsenfunktionswerte	„Die Patienten sollen (zu Beginn der Behandlung, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und je nach klinischer Bewertung) auf Veränderungen der Schildrüsenfunktion und auf klinische Anzeichen und Symptome von Schildrüsenerkrankungen 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 3-22, 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 3-22 bei.

Nicht zutreffend.

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

Die Verfügbarkeit entsprechender Gebührenordnungspositionen für die in Tabelle 3-22 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 Medicines Ireland Limited. Fachinformation: Tevimbra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: August 2025]. 2025.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2025. 2025.

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

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

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

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. 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 3-23 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den

Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

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

Tabelle 3-23: 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 ^a	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.								
Gesamt								
In Prozent (%)								
Nicht zutreffend, da Tislelizumab vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde.								
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

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

Nicht zutreffend.