

Tisleizumab (Nasopharynxkarzinom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

DOSSIERBEWERTUNG

A horizontal color bar consisting of a series of colored squares. The colors transition from light blue on the left to dark blue on the right, with intermediate shades of teal, grey, and dark teal.

Projekt: A25-119 Version: 1.0 Stand: 22.12.2025 IQWiG-Berichte – Nr. 2161

DOI: 10.60584/A25-119

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Tislelizumab (Nasopharynxkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

18.09.2025

Interne Projektnummer

A25-119

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-119>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tislelizumab (Nasopharynxkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-119>.

Schlagwörter

Tislelizumab, Gemcitabin, Cisplatin, Nasopharynxkarzinom, Nutzenbewertung, NCT03924986

Keywords

Tislelizumab, Gemcitabine, Cisplatin, Nasopharyngeal Carcinoma, Benefit Assessment, NCT03924986

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Silva Wolters
- Tobias Effertz
- Anna-Lena Firle
- Katharina Hirsch
- Thomas Jakubeit
- Michaela Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Ana Liberman
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

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

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin wird angewendet zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tislelizumab (in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 18.09.2025 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)

pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I	Tabellenverzeichnis I.3
I	Abbildungsverzeichnis I.5
I	Abkürzungsverzeichnis I.8
I 1	Kurzfassung der Nutzenbewertung I.9
I 2	Fragestellung I.18
I 3	Informationsbeschaffung und Studienpool I.19
I 3.1	Eingeschlossene Studien I.19
I 3.2	Studiencharakteristika I.20
I 4	Ergebnisse zum Zusatznutzen I.38
I 4.1	Eingeschlossene Endpunkte I.38
I 4.2	Verzerrungspotenzial I.42
I 4.3	Ergebnisse I.43
I 4.4	Subgruppen und andere Effektmodifikatoren I.51
I 5	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens I.56
I 5.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunkt ebene I.56
I 5.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen I.61
I 6	Literatur I.64
I Anhang A	Suchstrategien I.66
I Anhang B	Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie RATIONALE 309 I.67
I Anhang B.1	Mortalität I.67
I Anhang B.2	Morbidität I.67
I Anhang B.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität I.74
I Anhang B.4	Nebenwirkungen I.78
I Anhang B.5	Subgruppenanalysen I.81
I Anhang C	Ergebnisse zu Nebenwirkungen I.85
I Anhang D	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung I.95

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin ..	I.9
Tabelle 3: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.17
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin	I.18
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin.....	I.19
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin.....	I.20
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin.....	I.22
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin.....	I.25
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin.....	I.26
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin.....	I.31
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin.....	I.32
Tabelle 12: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien der Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm mit Therapiewechsel (Treatment Switching) – RCT.	I.34
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin	I.36
Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin	I.39
Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin	I.42
Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin	I.44
Tabelle 17: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin.....	I.52

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin.....	I.57
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin + Cisplatin.....	I.62
Tabelle 20: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.63
Tabelle 21: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin	I.85
Tabelle 22: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin	I.88
Tabelle 23: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin.....	I.89
Tabelle 24: Immunvermittelte UEs – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin	I.90
Tabelle 25: Immunvermittelte SUEs – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin	I.91
Tabelle 26: Schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin.....	I.92
Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin	I.93

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie RATIONALE 309.....	I.67
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	I.67
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)....	I.68
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)....	I.68
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	I.68
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)....	I.69
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)....	I.69
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)....	I.69
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	I.70
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	I.70
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dysphagie in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	I.71
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gefühlsstörungen in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	I.71
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Sprachprobleme in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	I.71
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zahnprobleme in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	I.72
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Probleme beim Mundöffnen in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	I.72

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Mundtrockenheit in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	I.72
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Husten in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	I.73
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Krankheitsgefühl in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	I.73
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte).....	I.74
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt physische Funktion in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) ...	I.74
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) ...	I.75
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) ...	I.75
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) ...	I.75
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) ...	I.76
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Probleme beim Essen in der Öffentlichkeit in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	I.76
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Probleme mit Sozialkontakten in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	I.77
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt verminderte Sexualität in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) ...	I.77
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUE in der Studie RATIONALE 309	I.78
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs in der Studie RATIONALE 309.....	I.78
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs in der Studie RATIONALE 309.....	I.79
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte SUEs in der Studie RATIONALE 309.....	I.79
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte schwere UEs in der Studie RATIONALE 309	I.80
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fieber (UE, PT) in der Studie RATIONALE 309.....	I.80

Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Subgruppe ≥ 65 Jahre.....	I.81
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Subgruppe < 65 Jahre.....	I.81
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Sprachprobleme in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Subgruppe Vorhandensein von Lebermetastasen: ja.....	I.82
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Sprachprobleme in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Subgruppe Vorhandensein von Lebermetastasen: nein.....	I.82
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Krankheitsgefühl in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Subgruppe Vorhandensein von Lebermetastasen: ja.....	I.83
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Krankheitsgefühl in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Subgruppe Vorhandensein von Lebermetastasen: nein.....	I.83
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fieber (PT, UE) in der Studie RATIONALE 309; Subgruppe Vorhandensein von Lebermetastasen: ja.....	I.84
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fieber (PT, UE) in der Studie RATIONALE 309; Subgruppe Vorhandensein von Lebermetastasen: nein.....	I.84

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECOG-PS	European Cooperative Oncology Group - Performance Status
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
EURACAN	European Reference Network for Rare Adult Solid Tumours
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee (unabhängige Prüfkommission)
KOF	Körperoberfläche
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	Mixed-Effects Model for Repeated Measures
NPC	Nasopharynxkarzinom
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Cancer 30
QLQ-H&N35	Quality of Life Questionnaire – Head and Neck 35 Module
RANK-L	Receptor Activator of NF-κB Ligand
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST v1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours Version 1.1
RPFST	Rank Preserving Structural Failure Time
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
ZNS	zentrales Nervensystem

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Tislelizumab (in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 18.09.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (im Folgenden Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin) im Vergleich mit Gemcitabin und Cisplatin (im Folgenden Gemcitabin + Cisplatin) als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom (NPC).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom (NPC) in Erstlinienbehandlung	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin ^{b, c}

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gemcitabin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist gemäß G-BA in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.
c. Laut G-BA wird gemäß der vorliegenden Evidenz die Durchführung einer konsolidierenden, lokoregionären Strahlentherapie insbesondere in Abhängigkeit des Ansprechens auf die systemische Therapie empfohlen. Eine Strahlentherapie sollte entsprechend geeigneten Patientinnen und Patienten im Rahmen einer klinischen Studie zur Verfügung stehen.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie RATIONALE 309 herangezogen. Die Studie ist eine abgeschlossene, doppelblinde, multizentrische RCT zum Vergleich von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin mit Placebo + Gemcitabin + Cisplatin. Eingeschlossen wurden ausschließlich asiatische erwachsene Patientinnen und Patienten bis 75 Jahre mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasierendem NPC, die keine vorherige systemische Therapie zur Behandlung des rezidivierten oder metastasierten NPC erhalten hatten.

Insgesamt wurden 263 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin (N = 131) oder Placebo + Gemcitabin + Cisplatin (N = 132) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Geschlecht (weiblich vs. männlich) und dem Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein).

Die Behandlung mit Tislelizumab im Interventionsarm erfolgte gemäß Fachinformation. Die Chemotherapie umfasste in beiden Studienarmen jeweils Gemcitabin + Cisplatin. Beide Wirkstoffe sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, somit ergibt sich auch keine direkte Empfehlung für die Dosierung und Dauer der Behandlung aus den Fachinformationen. Es existiert keine deutsche Leitlinie für die Behandlung des NPC. Internationale Leitlinien empfehlen im vorliegenden Anwendungsgebiet die Chemotherapie mit Gemcitabin + Cisplatin. Die Dosierung und das Therapieschema von Gemcitabin + Cisplatin in der Zulassungsstudie RATIONALE 309 entsprechen denen der Studien, auf die sich die Leitlinien beziehen. Die Behandlung mit der Chemotherapie erfolgte für 4 bis 6 Zyklen. Die Behandlung mit der Studienmedikation war in beiden Armen bis zum Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität, bis zur Krankheitsprogression, dem Fehlen des klinischen Nutzens, Widerruf der Einverständniserklärung, Studienende, Beginn einer neuen Krebstherapie oder Tod vorgesehen.

Für Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms bestand nach Feststellung der radiologischen Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 durch eine unabhängige Prüfkommission (Independent Review Committee [IRC]) die Option eine Tislelizumab-Monotherapie zu erhalten (Treatment Switching).

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Limitationen der Studie RATIONALE 309

Treatment Switching

Wie bereits oben beschrieben konnten Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms nach Feststellung der radiologischen Krankheitsprogression (RECIST v1.1) unter bestimmten Bedingungen eine Tislelizumab-Monotherapie erhalten (Treatment Switching). Tislelizumab als Monotherapie stellt in Deutschland keine zugelassene Therapie zur Behandlung des NPC dar. Das Treatment Switching wird bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt.

Einschränkung supportiver Begleittherapien

Konsolidierende und palliative Bestrahlung

In der Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) und des European Reference Network for Rare Adult Solid Tumours (EURACAN) zur Diagnostik und Behandlung des NPC wird für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem, metastasiertem NPC eine begleitende lokoregionäre Strahlentherapie zur Konsolidierung des Behandlungseffektes einer systemischen Therapie bzw. Verlängerung der Lebensdauer empfohlen. Neben der Bestrahlung der lokoregionären Läsionen kann auch eine palliative Bestrahlung anderer Organe wie der Knochen, der Lunge oder des Gehirns notwendig sein, um eine Symptomkontrolle zu ermöglichen. In der RATIONALE 309 Studie war eine palliative Strahlentherapie zur Schmerzkontrolle oder Prophylaxe von Knochenbrüchen nur für Nicht-Zielläsionen gestattet. Weitere Informationen dazu, wie in der Studie vorgegangen wurde, wenn eine konsolidierende, lokoregionäre oder palliative Bestrahlung gemäß der Empfehlung der Leitlinien bei Zielläsionen angezeigt war und für wie viele Patientinnen und Patienten dies eintrat, liegen nicht vor. Die Einschränkung konsolidierender und palliativer Bestrahlung kann sich auf die patientenberichteten Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie möglicherweise auf das Gesamtüberleben auswirken.

Verfügbarkeit von Bisphosphonaten und Receptor-Activator-of-NF-κB-Ligand(RANK-L)-Inhibitoren

Die S3-Leitlinie zu supportiver Therapie bei onkologischen Patientinnen und Patienten empfiehlt zur Prävention von Komplikationen bei Knochenmetastasen eine Therapie mit Bisphosphonaten oder dem Receptor-Activator-of-NF-κB-Ligand(RANK-L)-Inhibitor Denosumab unter Berücksichtigung der vorliegenden Entität. Gemäß Studienplanung war die begleitende Behandlung mit Bisphosphonaten und RANK-L-Inhibitoren zur Behandlung von Knochenmetastasen zulässig, sofern die Einnahme vor Studieneinschluss begonnen hatte und in einer stabilen Dosis erfolgte. Es ist insgesamt unklar, weshalb ein Teil der Patientinnen und Patienten mit Knochenmetastasen bereits vor Studieneinschluss und damit auch im Studienverlauf keine Bisphosphonate oder RANK-L-Inhibitoren erhalten hat und bei wie vielen

Patientinnen und Patienten im Verlauf der Studie ein Bedarf für eine entsprechende Begleitbehandlung entstand.

Zusammenfassung zu Unsicherheiten durch Einschränkungen supportiver Begleittherapien

Die oben beschriebenen Unsicherheiten können Auswirkungen auf verschiedene Endpunkt-kategorien haben und fließen in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse ein.

Datenschnitte

Es liegen Ergebnisse zu 2 Datenschnitten vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum finalen Datenschnitt am 08.12.2023, der nach 181 Progressionsereignissen geplant und nach 201 Progressionsereignissen durchgeführt wurde, herangezogen.

Folgetherapien

In der Studie RATIONALE 309 waren antineoplastische Folgetherapien in beiden Studienarmen ohne Einschränkung möglich. Berücksichtigt man die 69 Patientinnen und Patienten, die nach radiologischer Krankheitsprogression eine Tislelizumab-Monotherapie erhalten haben, zeigt sich, dass im Vergleichsarm mehr Patientinnen und Patienten eine systemische Folgetherapie erhalten haben als im Interventionsarm. Es wird davon ausgegangen, dass die meisten Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression eine Folgetherapie erhalten haben. Abseits von Tislelizumab waren Chemo- und Immuntherapien in beiden Studienarmen die am häufigsten eingesetzten systemischen Folgetherapien. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit systemischer Folgetherapie nach der im Rahmen des Treatment Switchings verbreichten Tislelizumab-Monotherapie sowie die Verteilung der verabreichten Wirkstoffklassen ist vergleichbar mit denen des Interventions- und Vergleichsarms. Laut den internationalen Leitlinien gibt es keine Standardtherapie für die Zweit- oder Drittlinienbehandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet. Als Behandlungsoptionen werden Immun- und Chemotherapien sowie Strahlentherapie oder Resektion zur Behandlung von Metastasen genannt. Aufgrund fehlender dezidierter Leitlinienempfehlungen wird insgesamt nicht davon ausgegangen, dass den Patientinnen und Patienten in der RATIONALE 309 Studie im relevanten Ausmaß wirksame Folgetherapien vorenthalten wurden.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die RATIONALE 309 Studie als niedrig eingestuft.

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben haben ein hohes Verzerrungspotenzial, weil ein hoher Anteil der Patientinnen und Patienten (52 %) aus dem Vergleichsarm auf eine Tislelizumab-Monotherapie wechselte. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen, ausgenommen dem Endpunkt Abbruch wegen UEs, wird aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell

informativen Gründen als hoch eingeschätzt. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Unabhängig von dem hohen Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte außer Abbruch wegen UEs, bestehen relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Einschränkungen supportiver Begleittherapien. Daher ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse zu allen Endpunkten eingeschränkt. Somit können für alle Endpunkte auf Basis der in der Studie RATIONALE 309 gezeigten Effekte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und QLQ-H&N35)

Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarröhö, Schmerzen, Dysphagie, Gefühlsstörungen, Zahnprobleme, Probleme beim Mundöffnen, Mundtrockenheit, Husten und Ernährungssonde

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarröhö (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie Schmerzen, Dysphagie, Gefühlsstörungen, Zahnprobleme, Probleme beim Mundöffnen, Mundtrockenheit, Husten und Ernährungssonde (erhoben mittels EORTC QLQ-H&N35) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen für diese Endpunkte ist damit nicht belegt.

Fatigue

Für den Endpunkt Fatigue des EORTC QLQ-C30 zeigt sich bei Betrachtung der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren

Nutzen von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ist damit nicht belegt.

Sprachprobleme

Für den Endpunkt Sprachprobleme des EORTC QLQ-H&N35 zeigt sich bei Betrachtung der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Vorhandensein von Lebermetastasen vor. Für Patientinnen und Patienten mit Lebermetastasen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten ohne Lebermetastasen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten ohne Lebermetastasen ist damit nicht belegt.

Krankheitsgefühl

Für den Endpunkt Krankheitsgefühl des EORTC QLQ-H&N35 zeigt sich bei Betrachtung der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, der jedoch nicht mehr als geringfügig ist. Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Vorhandensein von Lebermetastasen vor. Für Patientinnen und Patienten ohne Lebermetastasen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten mit Lebermetastasen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit Lebermetastasen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunkte allgemeiner Gesundheitszustand, physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie Probleme beim Essen in der Öffentlichkeit, Probleme mit Sozialkontakten und verminderte Sexualität (erhoben mittels EORTC QLQ-H&N35) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Immunvermittelte SUEs

Für den Endpunkt immunvermittelte SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Immunvermittelte schwere UEs

Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich mit Placebo + Gemcitabin + Cisplatin. Es ergibt sich damit ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Fieber (UE)

Für den Endpunkt Fieber zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich mit Placebo + Gemcitabin + Cisplatin. Es liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal Vorhandensein von Lebermetastasen vor. Für Patientinnen und Patienten ohne Lebermetastasen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten mit Lebermetastasen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Gruppe nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin + Cisplatin. Für die Gesamtpopulation liegt ein negativer

Effekt in der Kategorie schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen vor: Für immunvermittelte schwere UEs zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von geringem Ausmaß von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin + Cisplatin, es traten jedoch nur wenige Ereignisse auf.

Für verschiedene Subgruppen zeigen sich negative und ein positiver Effekt bei Endpunkten der Kategorien nicht schwere / nicht schwerwiegende Symptome / Folgekomplikationen und Nebenwirkungen. Effekte zeigen sich hier insbesondere in Abhängigkeit des Vorhandenseins von Lebermetastasen. Für Patientinnen und Patienten ohne Lebermetastasen ergeben sich Anhaltspunkte für einen geringeren Nutzen von beträchtlichem Ausmaß beim Krankheitsgefühl und Fieber. Für Patientinnen und Patienten mit Lebermetastasen ergibt sich wiederum in Bezug auf Sprachprobleme ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in beträchtlichem Ausmaß. Außerdem zeigt sich ein Nachteil von beträchtlichem Ausmaß von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich mit Gemcitabin + Cisplatin bei der Fatigue für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre. Für keine Patientengruppe zeigen sich Effekte, die ausreichen, einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen abzuleiten.

Zusammenfassend ist für Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC in der Erstlinientherapie ein Zusatznutzen von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Gemcitabin + Cisplatin nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin.

Tabelle 3: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom (NPC) in Erstlinienbehandlung	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt ^d
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemcitabin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist gemäß G-BA in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.</p> <p>c. Laut G-BA wird gemäß der vorliegenden Evidenz die Durchführung einer konsolidierenden, lokoregionären Strahlentherapie insbesondere in Abhängigkeit des Ansprechens auf die systemische Therapie empfohlen. Eine Strahlentherapie sollte entsprechend geeigneten Patientinnen und Patienten im Rahmen einer klinischen Studie zur Verfügung stehen.</p> <p>d. In die Studie RATIONALE 309 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p>		

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (im Folgenden Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin) im Vergleich mit Gemcitabin und Cisplatin (im Folgenden Gemcitabin + Cisplatin) als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom (NPC).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom (NPC) in Erstlinienbehandlung	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin ^{b, c}

^a a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gemcitabin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist gemäß G-BA in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.
c. Laut G-BA wird gemäß der vorliegenden Evidenz die Durchführung einer konsolidierenden, lokoregionären Strahlentherapie insbesondere in Abhängigkeit des Ansprechens auf die systemische Therapie empfohlen. Eine Strahlentherapie sollte entsprechend geeigneten Patientinnen und Patienten im Rahmen einer klinischen Studie zur Verfügung stehen.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (Stand zum 20.08.2025)
- bibliografische Recherche zu Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (letzte Suche am 20.08.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (letzte Suche am 12.08.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin (letzte Suche am 11.08.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Tislelizumab (letzte Suche am 09.10.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a	Studie Dritter	Studienbericht	Register-einträge ^b	Publikation und sonstige Quellen ^c
BGB-A317-309 (RATIONALE 309 ^d)	ja	ja	nein	ja [2]	ja [3]	ja [4,5]

a. Studie, für die der pU Sponsor war
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse
c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen
d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
RATIONALE 309	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten bis 75 Jahre mit	Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin (N = 131) Placebo + Gemcitabin + Cisplatin (N = 132) <ul style="list-style-type: none">▪ rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC▪ keiner vorherigen systemischen Therapie des rezidivierten oder metastasierten NPC▪ ECOG-PS ≤ 1	Screening: 28 Tage Behandlung: <ul style="list-style-type: none">▪ Gemcitabin + Cisplatin für 4–6 Zyklen à 3 Wochen oder bis zu nicht tolerierbarer Toxizität oder Krankheitsprogression^b▪ Tislelizumab- / Placebo- Monotherapie bis zu nicht tolerierbarer Toxizität, Krankheitsprogression^b, Fehlen des klinischen Nutzens, Widerruf der Einverständniserklärung, Studienende, Beginn einer neuen Krebstherapie oder Tod Beobachtung ^c : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Lost to Follow-up, Widerruf der Einverständniserklärung oder Studienende	37 Zentren in China, Taiwan und Thailand 04/2019–12/2023 Datenschnitte: 26.03.2021 (primäre Analyse ^d) 08.12.2023 (finale Analyse ^e)	primär: progressionsfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Bei einer durch die Prüfärztin / den Prüfarzt nach RECIST v1.1 festgestellten Krankheitsprogression während der Chemotherapie, konnte die Behandlung bis zur Bestätigung durch das IRC (mindestens 28 Tage später oder zur nächsten Tumorbeurteilung), sofern die Patientin / der Patient stabil war, weitergeführt werden. Bei durch das IRC bestätigter Krankheitsprogression nach RECIST v1.1 zu jedem Zeitpunkt konnte bei Erfüllung festgelegter Kriterien und nach Ermessen der Prüfärztin / des Prüfarztes im Interventionsarm mit einer Tislelizumab-Monotherapie weiterbehandelt werden. Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms konnten bei Erfüllung festgelegter Kriterien und nach Ermessen des Prüfarztes / der Prüfärztin und des Sponsors ebenfalls eine Tislelizumab-Monotherapie erhalten. Bei Feststellung der Krankheitsprogression durch das IRC wurde die Verblindung aufgehoben.</p> <p>c. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>d. Geplant nach dem Auftreten von 127 Progressionsereignissen und durchgeführt nach dem Auftreten von 152 Progressionsereignissen.</p> <p>e. Geplant nach dem Auftreten von 181 Progressionsereignissen und durchgeführt nach dem Auftreten von 201 Progressionsereignissen.</p> <p>ECOG-PS: European Cooperative Oncology Group-Performance Status; IRC: unabhängige Prüfkommission (Independent Review Committee); N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NPC: Nasopharynxkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST v1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours version 1.1; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
RATIONALE 309	<u>4–6 Zyklen^a à 3 Wochen</u> Tislelizumab 200 mg i. v. an Tag 1 eines Zyklus + Chemotherapie: <ul style="list-style-type: none">▫ Gemcitabin 1000 mg/m² KOF i. v. an Tag 1+8 eines Zyklus▫ Cisplatin 80 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 eines Zyklus	<u>4–6 Zyklen^a à 3 Wochen</u> Placebo i. v. an Tag 1 eines Zyklus + Chemotherapie: <ul style="list-style-type: none">▫ Gemcitabin 1000 mg/m² KOF i. v. an Tag 1+8 eines Zyklus▫ Cisplatin 80 mg/m² KOF i. v. an Tag 1 eines Zyklus
	<u>gefolgt von</u> Tislelizumab 200 mg i. v. an Tag 1 eines Zyklus à 3 Wochen	<u>gefolgt von</u> Placebo i. v. an Tag 1 eines Zyklus à 3 Wochen
	Dosisanpassung: <ul style="list-style-type: none">▪ Tislelizumab / Placebo: keine Dosisreduktion erlaubt; Therapieunterbrechung aufgrund von Toxizität waren möglich^b▪ Gemcitabin / Cisplatin: maximal 2 Dosisreduktionen um je 25 % je Wirkstoff erlaubt; nach einer Dosisreduktion war eine spätere Erhöhung nicht erlaubt; Dosisunterbrechungen aufgrund von Toxizität / UE ≤ 21 Tage; wenn eine Komponente der Chemotherapie unterbrochen wurde, musste auch die andere Komponente ausgesetzt werden, Tislelizumab / Placebo konnte weiter verabreicht werden; bei Abbruch von Tislelizumab / Placebo wegen Toxizität, konnte die Chemotherapie weitergegeben werden	
	Erlaubte Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none">▪ Eine vorherige neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie, Strahlentherapie oder Radiochemotherapie mit kurativer Intention bei Patientinnen und Patienten mit nicht metastasierter Erkrankung musste vor ≥ 6 Monaten beendet worden sein.▪ neoadjuvante Chemotherapie für < 4 Zyklen Nicht erlaubte Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none">▪ systemische Krebstherapie, einschließlich einer Hormontherapie ≤ 28 Tage vor Studienbeginn^c und gegen PD-1 oder PD-L1 gerichtete Therapien▪ Immuntherapie (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Interferone, Interleukin-2, Tumornekrosefaktor-Interleukin und Thymoxin) oder experimentelle Therapie ≤ 14 Tagen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem welcher Zeitraum länger ist) vor Randomisierung	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	Erlaubte Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none">▪ systemische Kortikosteroide zur Behandlung immunvermittelter UEs^d▪ Bisphosphonate und RANK-L-Inhibitoren zur Behandlung von Knochenmetastasen sowie Bisphosphonate zur Behandlung nicht maligner Indikationen - sofern die Einnahme der Therapie vor Studieneinschluss begonnen hatte und in einer stabilen Dosis erfolgte▪ Ganzhirnbestrahlung und stereotaktische Radiochirurgie bei ZNS-Metastasen▪ palliative Strahlentherapie oder andere fokal ablative Therapien für Nicht-Zielläsionen oder Knochenmetastasen▪ Immunsuppressiva nur zur Behandlung von therapiebedingten UEs▪ Chemotherapie-Prämedikation gemäß lokalen Standards (u. a. Antiemetika, i. v. Hydrierung, Dexamethason) Nicht erlaubte Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none">▪ antineoplastische Therapien▪ pflanzliche Heilmittel mit immunstimulierenden Eigenschaften oder die die Funktion der Leber oder anderer wichtiger Organe beeinträchtigen können	
		<p>a. Die Zyklenzahl lag im Ermessen des Prüfarztes / der Prüfärztin.</p> <p>b. Bei einer Unterbrechung > 12 Wochen musste die Behandlung abgebrochen werden. Betrug die Verzögerung > 10 Tage sollte die Dosis übersprungen werden. Beim Auftreten infusionsbedingter oder immunvermittelter UEs waren speziell definierte Dosisanpassungen vorzunehmen.</p> <p>c. Eine Ausnahme bildeten Patientinnen und Patienten mit einer palliativen Strahlentherapie bei Knochenmetastasen oder Weichgewebsverletzung, sofern diese > 7 Tage vor der Erstbildgebung lag.</p> <p>d. Vor der nächsten Dosis Tislelizumab / Placebo war ein schrittweises Ausschleichen bis zu einer nicht immunsuppressiven Dosis (≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) erforderlich.</p>
		CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KOF: Körperoberfläche; RANK-L: Receptor Activator of NF-κB Ligand; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: zentrales Nervensystem

Studiendesign

Die RATIONALE 309 Studie ist eine abgeschlossene, doppelbinde, multizentrische RCT zum Vergleich von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin mit Placebo + Gemcitabin + Cisplatin. In die Studie wurden ausschließlich asiatische erwachsene Patientinnen und Patienten bis 75 Jahre mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasierendem NPC eingeschlossen, die keine vorherige systemische Therapie zur Behandlung des rezidivierten oder metastasierten NPC erhalten hatten. Darüber hinaus sollten die Patientinnen und Patienten in einem guten Allgemeinzustand gemäß einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 sein.

Insgesamt wurden 263 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf eine Behandlung mit Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin (N = 131) oder Placebo + Gemcitabin + Cisplatin (N = 132) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Geschlecht (weiblich vs. männlich) und dem Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein).

Die Behandlung mit Tislelizumab im Interventionsarm erfolgte gemäß Fachinformation [6]. Die Chemotherapie umfasste in beiden Studienarmen jeweils Gemcitabin + Cisplatin. Beide Wirkstoffe sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, somit ergibt sich auch keine direkte Empfehlung für die Dosierung und Dauer der Behandlung aus den Fachinformationen [7,8]. Es existiert keine deutsche Leitlinie für die Behandlung des NPC. Internationale Leitlinien empfehlen im vorliegenden Anwendungsgebiet die Chemotherapie mit Gemcitabin + Cisplatin. Die Dosierung und das Therapieschema von Gemcitabin + Cisplatin in der Zulassungsstudie RATIONALE 309 entsprechen denen der Studien, auf die sich die Leitlinien beziehen [9-14]. Die Behandlung mit der Chemotherapie erfolgte für 4 bis 6 Zyklen. Die Behandlung mit der Studienmedikation war in beiden Armen bis zum Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität, bis zur Krankheitsprogression, dem Fehlen des klinischen Nutzens, Widerruf der Einverständniserklärung, Studienende, Beginn einer neuen Krebstherapie oder Tod vorgesehen. Die Behandlung mit Tislelizumab konnte, anders als in der Fachinformation angegeben, über die radiologisch bestätigte Krankheitsprogression (gemäß den Response Evaluation Criteria in Solid Tumours Version 1.1 [RECIST v1.1]) hinaus fortgesetzt werden, sofern die Patientin / der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes / der Prüfärztin von der Behandlung profitierte, keine Symptome und Anzeichen für eine eindeutige Progression der Krankheit sowie keine Tumorprogression an kritischen anatomischen Bereichen vorlag und keine Verschlechterung des ECOG-PS vorlag, die auf die Krankheitsprogression zurückzuführen war. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, wie eine eindeutige Progression der Krankheit in Abgrenzung zur radiologischen Progression definiert ist. Insgesamt wurden 10 % der Patientinnen und Patienten des Interventionsarms entsprechend weiterbehandelt.

Für Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms bestand nach Feststellung der radiologischen Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 durch eine unabhängige Prüfkommission (Independent Review Committee [IRC]) die Option eine Tislelizumab-Monotherapie zu erhalten (Treatment Switching). Damit ein Therapiewechsel möglich war, mussten die Patientinnen und Patienten einen ECOG-PS von ≤ 1 aufweisen und es durfte kein rasantes Fortschreiten der Erkrankung sowie keine Tumorprogression in kritische anatomische Bereiche stattgefunden haben, die durch gemäß Studienprotokoll erlaubte Begleitbehandlungen nicht behandelbar ist. Die Behandlung sollte, wenn möglich, innerhalb von 42 Tagen nach Feststellung der Krankheitsprogression beginnen.

Primärer Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Datenschnitte

Die RATIONALE 309 Studie ist abgeschlossen und es liegen 2 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt (26.03.2021): Interimsanalyse, geplant nach 127, durchgeführt nach 152 Progressionsereignissen
- 2. Datenschnitt (08.12.2023): finale Analyse, geplant nach 181, durchgeführt nach 201 Progressionsereignissen

Der pU legt Ergebnisse zu beiden Datenschnitten vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist der finale Datenschnitt vom 08.12.2023 relevant.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin

Studie	Geplante Nachbeobachtung	
Endpunkt	Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
RATIONALE 309		
Mortalität	Gesamtüberleben	bis zum Tod, Lost to Follow-up, Widerruf der Einverständniserklärung oder Studienende ^a
Morbidität	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35)	bis Behandlungsende der Studienmedikation
	gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35)	bis Behandlungsende der Studienmedikation
Nebenwirkungen	UEs / SUEs / UEs CTCAE-Grad ≤ 3	bis 30 Tage nach der letzten Dosis Studienmedikation oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie (je nachdem, was zuerst eintrat)
	immunvermittelte UEs	bis 90 Tage nach der letzten Dosis Studienmedikation
a. Erhebungen nach der Krankheitsprogression und einem potenziellen Therapiewechsel erfolgten unverblindet.		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-H&N35: Quality of Life Questionnaire-Head and Neck-35 Module; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (für Nebenwirkungen zuzüglich bis zu 30 Tage bzw. 90 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum

bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin N = 131	Placebo + Gemcitabin + Cisplatin N = 132
RATIONALE 309		
Alter [Jahre], MW (SD)	49 (11)	50 (11)
Altersgruppe, n (%)		
< 65 Jahre	121 (92)	120 (91)
≥ 65 Jahre	10 (8)	12 (9)
Geschlecht [w / m], %	21 / 79	22 / 78
Region, n (%)		
China	122 (93)	126 (96)
Thailand	5 (4)	1 (1)
Taiwan	4 (3)	5 (4)
ECOG-PS, n (%)		
0	51 (39)	46 (35)
1	80 (61)	86 (65)
Raucherstatus, n (%)		
nie	74 (57)	66 (50)
derzeitig	6 (5)	6 (5)
ehemals	51 (39)	60 (46)
Histologie, n (%)		
undifferenziert, nicht-keratinisiert	98 (75)	96 (73)
differenziert, nicht-keratinisiert	18 (14)	21 (16)
keratinisiertes Plattenepithelkarzinom	8 (6)	10 (8)
nicht klassifiziert	7 (5)	5 (4)
Krankheitsstadium zur Baseline, n (%)		
lokal rezidiviert	5 (4)	7 (5)
metastasiert	126 (96)	125 (95)
primär	46 (35)	40 (30)
rezidiviert	80 (61)	85 (64)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin N = 131	Placebo + Gemcitabin + Cisplatin N = 132
EBV-DNA-Level, n (%)		
< 500 IU/ml	26 (20)	37 (28)
≥ 500 IU/ml	105 (80)	95 (72)
Patientinnen und Patienten mit jeglicher vorheriger medikamentöser Krebstherapie, n (%) ^a	83 (63)	88 (67)
adjuvant ^b	28 (34)	24 (27)
neoadjuvant ^b	62 (75)	65 (74)
zeitgleich mit Strahlentherapie ^b	65 (78)	76 (86)
andere	6 (7)	4 (5)
Patientinnen und Patienten mit vorheriger Operation, n (%)	6 (5)	4 (3)
Patientinnen und Patienten mit vorheriger Strahlentherapie, n (%)	84 (64)	91 (69)
Lokalisation von Metastasen, n (%)		
Knochen	58 (44)	63 (48)
Leber	56 (43)	56 (42)
Lunge	61 (47)	63 (48)
Gehirn	3 (2)	2 (2)
Lymphknoten	88 (67)	73 (55)
andere	18 (14)	18 (14)
Therapieabbruch, n (%) ^c	131 (100)	132 (100)
Krankheitsprogression	74 (57)	91 (69)
Widerruf der Einverständniserklärung	26 (20)	23 (17)
UE	12 (9)	5 (4)
Entscheidung des Prüfarztes / der Prüfärztin	5 (4)	11 (8)
Studienabbruch, n (%) ^d	80 (61)	91 (69)
Widerruf der Einverständniserklärung	15 (12)	20 (15)
Lost to Follow-Up	7 (5)	5 (4)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin N = 131	Placebo + Gemcitabin + Cisplatin N = 132
Charakteristikum		
Kategorie		
a. Trotz abgeschlossener Patientenrekrutierung zum 1. Datenschnitt besteht Diskrepanz zwischen den Angaben zum 1. und 2. Datenschnitt. Angaben zum 1. Datenschnitt: Jegliche vorherige medikamentöse Krebstherapie: adjuvant 36 (43 %) vs. 32 (36 %), neoadjuvant 55 (66 %) vs. 59 (67 %), zeitgleich mit Strahlentherapie 61 (74 %) vs. 67 (76 %), andere 6 (7 %) vs. 4 (5 %).		
b. Prozentangaben basieren auf der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit jeglicher vorheriger medikamentöser Krebstherapie		
c. Dargestellt sind die häufigsten Gründe für den Therapieabbruch ($\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten eines Studienarms).		
d. Dargestellt sind die häufigsten Gründe für den Studienabbruch ($\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten eines Studienarms). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 57 [44 %] vs. Kontrollarm: 66 [50 %]). Zusätzlich haben 51 (39 %) bzw. 41 (31 %) der Patientinnen und Patienten die Studie wie geplant beendet.		
EBV: Epstein-Barr-Virus; ECOG-PS: European Cooperative Oncology Group-Performance Status; IU: international Unit; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika zu Behandlungsbeginn sind in beiden Studienarmen überwiegend vergleichbar. Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten etwa 50 Jahre alt und überwiegend männlich. Nur 8 % bzw. 9 % der Patientinnen und Patienten waren 65 Jahre oder älter. Außerdem war der Anteil an Patientinnen und Patienten im lokal rezidivierten Stadium mit ca. 5 % gering.

Alle Patientinnen und Patienten haben die Therapie abgebrochen. In beiden Studienarmen war der häufigste Grund das Auftreten einer Krankheitsprogression (57 % bzw. 69 %). Des Weiteren hat mit 20 % bzw. 17 % ein hoher Anteil der Patientinnen und Patienten beider Studienarme die Therapie im Zuge des Widerrufs der Einverständniserklärung abgebrochen. Die Studie abgebrochen haben 61 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm bzw. 69 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.

Limitationen der RATIONALE 309 Studie

Feststellung der Krankheitsprogression

Gemäß Studienunterlagen wurde die Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1. sowohl durch den Prüfarzt / die Prüfärztin als auch das IRC bestimmt. Entscheidend für den Abbruch der Studientherapie sowie die Option auf einen Therapiewechsel zur Tislelizumab-Monotherapie für Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms war die Feststellung der Krankheitsprogression durch das IRC. Dies wird insgesamt als adäquat erachtet. In den

Studienunterlagen liegen jedoch keine Informationen dazu vor, ob die Beurteilung durch das IRC parallel zur Beurteilung durch das Prüfpersonal stattfand oder wieviel Zeit zwischen der Bildgebung und der Bewertung des IRC lag. Der Zeitpunkt der Beurteilung durch das IRC hatte möglicherweise Konsequenzen für die Behandlung der Patientinnen und Patienten (Tabelle 6). Es wird insgesamt davon ausgegangen, dass dieser Aspekt keine relevanten Auswirkungen auf die Studienergebnisse hat.

Treatment Switching

Wie bereits oben beschrieben, konnten Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms nach Feststellung der radiologischen Krankheitsprogression (RECIST v1.1) unter bestimmten Bedingungen eine Tislelizumab-Monotherapie erhalten (Treatment Switching). Tislelizumab als Monotherapie stellt in Deutschland keine zugelassene Therapie zur Behandlung des NPC dar. Das Treatment Switching wird bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

Einschränkungen supportiver Begleittherapien

Konsolidierende und palliative Bestrahlung

In der Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) und des European Reference Networks for Rare Adult Solid Tumours (EURACAN) zur Diagnostik und Behandlung des NPC wird für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem, metastasiertem NPC eine begleitende lokoregionäre Strahlentherapie zur Konsolidierung des Behandlungseffektes einer systemischen Therapie bzw. Verlängerung der Lebensdauer empfohlen [11]. Neben der Bestrahlung der lokoregionären Läsionen kann auch eine palliative Bestrahlung anderer Organe wie der Knochen [15], der Lunge oder des Gehirns notwendig sein, um eine Symptomkontrolle zu ermöglichen. In der RATIONALE 309 Studie war eine palliative Strahlentherapie zur Schmerzkontrolle oder Prophylaxe von Knochenbrüchen nur für Nicht-Zielläsionen gestattet. Laut den Angaben in Modul 4 B waren die Zielläsionen bei 29 % bzw. 21 % der Patientinnen und Patienten im Nasopharynx lokalisiert. Bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten waren die Zielläsionen neben dem Nasopharynx in anderen Organen, wie beispielsweise in der Lunge (33 % bzw. 36 %) lokalisiert. Weitere Informationen dazu, wie in der Studie vorgegangen wurde, wenn eine konsolidierende, lokoregionäre oder palliative Bestrahlung gemäß der Empfehlung der Leitlinien bei Zielläsionen angezeigt war und für wie viele Patientinnen und Patienten dies eintrat, liegen nicht vor. Die Einschränkung konsolidierender und palliativer Bestrahlung kann sich auf verschiedene patientenrelevante Endpunkte inklusive des Gesamtüberlebens auswirken.

Verfügbarkeit von Bisphosphonaten und Receptor-Activator-of-NF- κ B-Ligand(RANK-L)-Inhibitoren

Die S3-Leitlinie zu supportiver Therapie bei onkologischen Patientinnen und Patienten empfiehlt zur Prävention von Komplikationen bei Knochenmetastasen eine Therapie mit

Bisphosphonaten oder dem Receptor-Activator-of-NF- κ B-Ligand(RANK-L)-Inhibitor Denosumab unter Berücksichtigung der vorliegenden Entität [15]. Es wird zusätzlich beschrieben, dass eine Therapie mit Bisphosphonaten / RANK-L-Inhibitoren parallel zu einer Strahlentherapie durchgeführt werden kann. Gemäß Studienplanung war die begleitende Behandlung mit Bisphosphonaten und RANK-L-Inhibitoren zur Behandlung von Knochenmetastasen zulässig, sofern die Einnahme vor Studieneinschluss begonnen hatte und in einer stabilen Dosis erfolgte. Bei 46 % der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten lagen zu Baseline Knochenmetastasen vor und 27 % wurden im Verlauf der Studie Bisphosphonate als Begleittherapie verabreicht. Es ist insgesamt unklar, weshalb ein Teil der Patientinnen und Patienten mit Knochenmetastasen bereits vor Studieneinschluss und damit auch im Studienverlauf keine Bisphosphonate oder RANK-L-Inhibitoren erhalten hat und bei wie vielen Patientinnen und Patienten im Verlauf der Studie ein Bedarf für eine entsprechende Begleitbehandlung entstand.

Zusammenfassung zu Unsicherheiten durch Einschränkungen supportiver Begleittherapien

Die oben beschriebenen Unsicherheiten können Auswirkungen auf verschiedene Endpunktkatoren haben und fließen in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse ein (siehe Abschnitt I 4.2).

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mediane und mittlere Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane und mittlere Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin	Placebo + Gemcitabin + Cisplatin
RATIONALE 309	N ^a = 131	N ^a = 132
Behandlungsdauer [Monate] ^b		
Median [Q1; Q3]	10,5 [5,8; 20,9]	7,8 [4,6; 10,1]
Mittelwert (SD)	15,5 (13,9)	9,1 (7,9)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^c		
Median [95%-KI]	41,4 [40,1; 42,2]	40,8 [39,8; 41,7]
Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35) ^d		
Median [Min; Max]	10,6 [0,0; 52,4]	7,9 [0,0; 45,9]
Mittelwert (SD)	15,5 (13,7)	9,2 (7,8)
Nebenwirkungen ^e		
Median [Min; Max]	10,9 [0,3; 52,4]	8,1 [0,1; 46,9]
Mittelwert (SD)	15,9 (13,7)	9,4 (7,9)
Immunvermittelte Nebenwirkungen ^f		
Median [Min; Max]	12,9 [0,3; 52,4]	9,9 [0,1; 48,9]
Mittelwert (SD)	17,4 (13,4)	11,1 (8,1)
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
b. Es erfolgte eine eigene Umrechnung von Wochen in Monate (Wochen x 7 x 12 / 365,25).		
c. Die Beobachtungsdauer wurde anhand der reversen Kaplan-Meier-Methode berechnet. Verstorbene Patientinnen und Patienten werden zum Zeitpunkt des Todes zensiert, nicht verstorbene Patientinnen und Patienten hingegen zum Zeitpunkt des Beobachtungsendes als Ereignis gewertet.		
d. Zeit von der Randomisierung bis zur letzten validen Beurteilung des patientenberichteten Endpunkts. Für Patientinnen und Patienten ohne Erhebung zur Baseline oder post-Baseline gilt der Zeitpunkt der Randomisierung als die letzte Erhebung. Beobachtungen nach dem Therapiewechsel wurden nicht berücksichtigt.		
e. Zeit vom Datum der ersten Dosis bis zum frühesten Datum zwischen dem Datum des Todes, des Studienabbruchs, des Datenschnitts, dem letzten Datum der Studienbehandlung + 30 Tage und dem Datum des Beginns einer neuen Krebstherapie. Beobachtungen nach dem Therapiewechsel wurden nicht berücksichtigt.		
f. Zeit vom Datum der ersten Dosis bis zum frühesten Datum zwischen dem Datum des Todes, des Studienabbruchs, des Datenschnitts oder dem letzten Datum der Studienbehandlung + 90 Tage.		
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-H&N35: Quality of Life Questionnaire-Head and Neck-35 Module; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Während die mediane Beobachtungsdauer des Gesamtüberlebens zwischen beiden Studienarmen vergleichbar war, waren die mediane und mittlere Behandlungsdauer sowie die

mittleren und medianen Beobachtungsdauern der weiteren Endpunkte im Interventionsarm jeweils länger als im Vergleichsarm. So beträgt die mediane Beobachtungszeit der patientenberichteten Endpunkte des Vergleichsarms ca. 75 % derjenigen des Interventionsarms. Darüber hinaus waren die Beobachtungsdauern der Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, welche an das Behandlungsende (für Nebenwirkungen zuzüglich 30 Tage bzw. 90 Tage) gekoppelt waren, in beiden Armen gegenüber der Beobachtungsdauer des Gesamtüberlebens verkürzt.

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben. Tabelle 12 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms erhielten, die nach radiologischer Krankheitsprogression zunächst die Tislelizumab-Monotherapie im Rahmen des Treatment Switchings erhielten.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich:
Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie Art der Therapie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) ^a	
	Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin N = 131	Placebo + Gemcitabin + Cisplatin N = 132
	RATIONALE 309	
jegliche systemische Folgetherapie	78 (59,5)	32 (24,2)
Chemotherapie ^b	62 (79,5)	26 (81,3)
Capecitabin	26 (33,3)	8 (25,0)
nab-Paclitaxel	25 (32,1)	9 (28,1)
Cisplatin	16 (20,5)	8 (25,0)
Carboplatin	12 (15,4)	5 (15,6)
Docetaxel	9 (11,5)	1 (3,1)
Nedaplatin	7 (9,0)	6 (18,8)
Paclitaxel	7 (9,0)	6 (18,8)
Gemcitabin	4 (5,1)	3 (9,4)
Gimeracil/Oteracil Kalium/Tegafur	4 (5,1)	3 (9,4)
Fluorouracil	2 (2,6)	2 (6,3)
Lobaplatin	2 (2,6)	0 (0)
Gemcitabin Hydrochlorid	1 (1,3)	2 (6,3)
Raltitrexed	1 (1,3)	1 (3,1)
Epirubicin	0 (0)	2 (6,3)
Vinorelbine	0 (0)	2 (6,3)

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich:
Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie Art der Therapie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) ^a	
	Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin N = 131	Placebo + Gemcitabin + Cisplatin N = 132
Immuntherapie ^b	31 (39,7)	18 (56,3)
Toripalimab	9 (11,5)	5 (15,6)
Shr 1701	6 (7,7)	2 (6,3)
Camrelizumab	5 (6,4)	2 (6,3)
Tislelizumab	4 (5,1)	5 (15,6) ^c
Pembrolizumab	3 (3,8)	0 (0)
QL 1706	3 (3,8)	0 (0)
Sintilimab	2 (2,6)	3 (9,4)
Nivolumab	1 (1,3)	2 (6,3)
zielgerichtete Therapie ^b	28 (35,9)	13 (40,6)
Catequentinib Hydrochlorid	7 (9,0)	3 (9,4)
Nimotuzumab	7 (9,0)	6 (18,8)
Catequentinib	4 (5,1)	0 (0)
Rivoceranib Mesylat	3 (3,8)	0 (0)
Bevacizumab	2 (2,6)	1 (3,1)
Famitinib	2 (2,6)	0 (0)
Lucitanib	2 (2,6)	0 (0)
Cetuximab	1 (1,3)	2 (6,3)
Denosumab	1 (1,3)	2 (6,3)
Niraparib Tosylat Monohydrat	0 (0)	2 (6,3)
chinesische pflanzliche Arzneimittel ^b	7 (9,0)	5 (15,6)
nicht spezifizierte pflanzliche und traditionelle Medizin	5 (6,4)	2 (6,3)
<i>Brucea javanica</i> Öl; Glycerol; Lecithin	1 (1,3)	1 (3,1)
Cinobufagin	1 (1,3)	1 (3,1)
Lentinan	1 (1,3)	1 (3,1)
<i>Astragalus mongholicus</i> Wurzel; Oxymatrin; <i>Panax ginseng</i> Trockenextrakt	0 (0)	2 (6,3)
<i>Smilax spp.</i> Knolle, <i>Sophora flavescens</i> Wurzel	0 (0)	2 (6,3)
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat ^b	5 (6,4)	0 (0)
Mrg 003	3 (3,8)	0 (0)
BI B01d1	2 (2,6)	0 (0)
andere ^b	1 (1,3)	2 (6,3)

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie Art der Therapie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) ^a	
	Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin	Placebo + Gemcitabin + Cisplatin
	N = 131	N = 132
jegliche nicht-systemische Folgetherapie	32 (24,4)	18 (13,6)
Operation ^d	5 (15,6)	1 (5,6)
Strahlentherapie ^d	29 (90,6)	18 (100,0)
a. Folgetherapien, die von \geq 2 Patientinnen oder Patienten eingenommen wurden. Eine Patientin oder ein Patient wurde je Kategorie nur einmal gezählt. Es ist unklar auf welche Therapielinien sich die Angaben des pU beziehen und ob bzw. in welchen Kombinationen die aufgeführten Wirkstoffe verabreicht wurden.		
b. Prozentangaben für die Wirkstoffklasse und die nachfolgenden Wirkstoffe: eigene Berechnung, basierend auf der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit jeglicher systemischer Folgetherapie		
c. 69 Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms haben im Rahmen des Treatment Switchings Tislelizumab erhalten und wurden vom pU aus der Darstellung der Folgetherapien ausgeschlossen.		
d. Prozentangaben sind eigene Berechnungen basierend auf der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit jeglicher nicht-systemischer Folgetherapie		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; nab: Nanopartikel-Albumin-gebunden; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 12: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien der Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm mit Therapiewechsel (Treatment Switching) – RCT (mehrseitige Tabelle)

Studie Art der Therapie Wirkstoffklasse	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) ^a	
	N = 69	
	RATIONALE 309	
jegliche systemische Folgetherapie	43 (62,3)	
Chemotherapie ^b	31 (72,1)	
nab-Paclitaxel	12 (27,9)	
Capecitabin	8 (18,6)	
Carboplatin	8 (18,6)	
Cisplatin	6 (14,0)	
Docetaxel	6 (14,0)	
Paclitaxel	5 (11,6)	
Nedaplatin	4 (9,3)	
Fluorouracil	2 (4,7)	

Tabelle 12: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien der Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm mit Therapiewchsel (Treatment Switching) – RCT (mehrseitige Tabelle)

Studie Art der Therapie Wirkstoffklasse	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) ^a	
	N = 69	
Immuntherapie ^b		
Torpalimab	25 (58,1)	
Sintilimab	8 (18,6)	
Camrelizumab	6 (14,0)	
Ibi 310	4 (9,3)	
Shr 1701	3 (7,0)	
Tislelizumab	3 (7,0)	
Nivolumab	3 (7,0)	
zielerichtete Therapie ^b	2 (4,7)	
Catequentinib Hydrochlorid	12 (27,9)	
Nimotuzumab	4 (9,3)	
Rivoceranib Mesylat	2 (4,7)	
chinesische pflanzliche Arzneimittel ^b	2 (4,7)	
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat ^b	2 (4,7)	
Mrg 003	2 (4,7)	
andere ^b	5 (11,6)	
antineoplastische Agenzien	2 (4,7)	
jegliche nicht-systemische Folgetherapie		15 (21,7)
Operation ^c		3 (20,0)
Strahlentherapie ^c		13 (86,7)

a. Folgetherapien, die von ≥ 2 Patientinnen oder Patienten eingenommen wurden. Eine Patientin oder ein Patient wurde je Kategorie nur einmal gezählt. Es ist unklar auf welche Therapielinien sich die Angaben des pU beziehen und ob bzw. in welchen Kombinationen die aufgeführten Wirkstoffe verabreicht wurden.
b. Prozentangaben für die Wirkstoffklasse und die nachfolgenden Wirkstoffe: eigene Berechnung, basierend auf der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit jeglicher systemischer Folgetherapie
c. Prozentangaben sind eigene Berechnungen basierend auf der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit jeglicher nicht-systemischer Folgetherapie

n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; nab: Nanopartikel-Albumin-gebunden; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 11 und Tabelle 12 orientieren sich an der Darstellung des pU in Modul 4 B. Dabei spezifiziert der pU nicht auf welche Therapielinie(n) sich seine Angaben beziehen und ob die Wirkstoffe in Kombinationen eingesetzt wurden. Für die Darstellung der Folgetherapien der Gesamtpopulation schließt der pU die Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm, die Tislelizumab im Rahmen des Therapiewechsels erhalten haben (siehe Absatz zu Limitationen der RATIONALE 309 Studie in Abschnitt I 3.2) aus.

In der Studie RATIONALE 309 waren antineoplastische Folgetherapien in beiden Studienarmen ohne Einschränkung möglich. Berücksichtigt man die 69 Patientinnen und Patienten, die nach radiologischer Krankheitsprogression eine Tislelizumab-Monotherapie erhalten haben, zeigt sich, dass im Vergleichsarm mehr Patientinnen und Patienten eine systemische Folgetherapie erhalten haben als im Interventionsarm: 78 (60 %) vs. 101 (77 %). Es wird davon ausgegangen, dass die meisten Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression (87 bzw. 104) eine Folgetherapie erhalten haben.

Abseits von Tislelizumab waren Chemo- und Immuntherapien in beiden Studienarmen die am häufigsten eingesetzten systemischen Folgetherapien. Außerdem haben 7 bzw. 5 Patientinnen und Patienten chinesische pflanzliche Arzneimittel als Folgetherapien erhalten. Es ist dabei unklar, ob diese alleine oder in Kombination mit einer schulmedizinischen Therapie verabreicht wurden. Eine Therapie allein mit pflanzlichen Mitteln entspricht im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht der Versorgungspraxis in Deutschland. Der Anteil von 62 % der Patientinnen und Patienten mit systemischer Folgetherapie nach der im Rahmen des Treatment Switchings verbreichten Tislelizumab-Monotherapie sowie die Verteilung der verabreichten Wirkstoffklassen ist vergleichbar mit denen des Interventions- und Vergleichsarms. Laut den internationalen Leitlinien gibt es keine Standardtherapie für die Zweit- und Drittlinienbehandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet [10,11,16]. Als Behandlungsoptionen werden Immun- und Chemotherapien sowie Strahlentherapie oder Resektion zur Behandlung von Metastasen genannt. Aufgrund fehlender dezidierter Leitlinienempfehlungen wird insgesamt nicht davon ausgegangen, dass den Patientinnen und Patienten in der RATIONALE 309 Studie im relevanten Ausmaß wirksame Folgetherapien vorenthalten wurden.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 13 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin

Studie	Verblindung						Verzerrungspotenzial auf Studienebene
	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuordnung	Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	
RATIONALE 309	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie RATIONALE 309 als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt, dass die Ergebnisse der RATIONALE 309 Studie aufgrund der fachinformationskonformen Anwendung von Tislelizumab und der Patientencharakteristika auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien. Hierzu vergleicht er das Alter, die Geschlechtsverteilung und Risikofaktoren der Studienpopulation mit der Patientenpopulation in nicht-endemischen Gebieten. In nicht-endemischen Gebieten sei eine bimodale Altersverteilung mit dem ersten Peak bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen und dem zweiten Peak ab dem 65. Lebensjahr zu beobachten. Das mediane Alter der Studienpopulation von 50 Jahren liege demnach etwas unterhalb des zweiten Peaks. Der mit 78 % hohe Anteil von Männern in der Studienpopulation entspräche der Geschlechtsverteilung innerhalb der deutschen Patientenpopulation. Des Weiteren nennt der pU genetische Faktoren, die mit der Entstehung des NPC assoziiert seien und verweist darauf, dass es sich dabei nicht um genetische Präpositionen handelt, die ausschließlich in der asiatischen Bevölkerung auftreten und damit die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die deutsche Bevölkerung grundsätzlich gegeben sei. Als weiteren Risikofaktor nennt der pU unter anderem eine chronische Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) und ergänzt, dass der dominante Genotyp des EBV in Europa und Südostasien derselbe sei. Zusätzlich bezieht er sich auf Rauchen als Risikofaktor und nennt die Anteile der aktiven und ehemaligen Raucher und Raucherinnen in den Studienarmen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor. Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse siehe auch den Abschnitt zu Limitationen der Studie in Abschnitt I 3.2.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik
 - erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) und EORTC QLQ Head and Neck-35 Module (H&N35)
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und QLQ-H&N35
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte SUEs
 - immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Fieber (PT, UE)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 14 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin

Studie	Endpunkte								
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-H&N35)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und QLQ-H&N35)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs ^b	Immunvermittelte schwere UEs ^{a,b}	Fieber (PT, UE)
RATIONALE 309	ja	ja	ja						

a. Schweres UEs sind operationalisiert als UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 .
b. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung gemäß präspezifizierter PT-Sammlungen des pU ohne die Anwendung weiterer Kriterien. Für eine detaillierte Beschreibung der Operationalisierung siehe Abschnitt I 4.1.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-H&N35: Quality of Life Questionnaire-Head and Neck-35 Module; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Anmerkungen zu Endpunkten

Gesamtüberleben

Zur Untersuchung des möglichen Einflusses des Treatment Switchings (von Placebo auf Tislelizumab) stellt der pU für den Endpunkt Gesamtüberleben Sensitivitätsanalysen nach den Methoden Rank Preserving Structural Failure Time (RPFST) und Two-Stage dar. Die präsentierten Sensitivitätsanalysen sind für die vorliegende Dossierbewertung nicht relevant, da diese Analysen auf nicht überprüfbaren Annahmen basieren und zudem nicht ausreichende Informationen zur konkreten Umsetzung dieser Methoden vorliegen [17].

Patientenberichtete Endpunkte zu Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität

Operationalisierungen patientenberichteter Endpunkte

Der pU legt in Modul 4 B für die patientenberichteten Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und QLQ-H&N35) jeweils post hoc durchgeführte Responderanalysen zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung und supportiv die mittlere Veränderung zur Baseline als Mixed-Effects Model for Repeated Measures (MMRM)-Analyse vor. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Responderanalysen zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen.

In der Studie RATIONALE 309 waren Auswertungen zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung für einzelne Endpunkte, darunter der allgemeine Gesundheitszustand (erhoben mittels EORTC QLQ-C30), präspezifiziert. Dabei war die bestätigte Verschlechterung definiert als eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte an 2 aufeinanderfolgenden Erhebungen oder bei einer Erhebung, auf die innerhalb von 3 Wochen der Tod folgte. Die bestätigte Verschlechterung ist inhaltlich grundsätzlich relevant und für alle Skalen eines Instruments wünschenswert, da sie eine nachhaltigere Veränderung als eine einmalige Verschlechterung abbildet. Diese legt der pU jedoch in Modul 4 B nicht vor. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen ist das Vorgehen des pU zunächst nachvollziehbar. Die Analysen zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung sind jedoch möglicherweise trotz der unterschiedlichen Beobachtungsdauern für die Nutzenbewertung geeignet, weil bis etwa Monat 8 in beiden Studienarmen vergleichbar hohen Rücklaufquoten für beide Fragebögen vorliegen. Dabei decken 8 Monate den Großteil der medianen Beobachtungsdauer der patientenberichteten Endpunkte ab (siehe Tabelle 10). Um die Eignung der Analysen zur bestätigten Verschlechterung abschließend beurteilen zu können, sind jedoch die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen inklusive der zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven notwendig. Diese Daten liegen jedoch im Dossier des pU nicht vor.

Symptomatik erhoben mittels EORTC QLQ-H&N35

Der pU legt in Modul 4 B für den patientenberichteten Endpunkt Symptomatik Ergebnisse zu 15 Skalen vor, die mit dem EORTC QLQ-H&N35 erhoben wurden. Diese umfassen Einzel- und Multi-Item-Skalen, welche zum Großteil auf einer Skala von eins („nicht auftretend“) bis vier („sehr stark auftretend“) bewertet werden sollten. Der pU legt in Modul 4 B Ergebnisse zu lediglich 14 dieser Skalen vor. Zu der auf einem Einzel-Item beruhenden Skala klebriger Speichel liegen keine Ergebnisse vor. Die Erhebung und Auswertung dieses Items war in der Studie RATIONALE 309 nicht präspezifiziert.

Auf der anderen Seite legt der pU in Modul 4 B zusätzlich Ergebnisse für das Item Geruchssinn vor, das zusammen mit Geschmacksproblemen Teil der Multi-Item-Skala Gefühlsstörungen ist [18]. Dieses Vorgehen begründet der pU nicht. Die im Rahmen patientenberichteter Endpunkte erhobenen Fragebögen sollten gemäß der entsprechenden Auswertungsmanuale erhoben und ausgewertet werden. Die Ergebnisse zum Geruchssinn werden folglich für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Der EORTC QLQ-H&N35 umfasst auch 4 Skalen, für die die Patientenrelevanz nicht sicher gegeben ist. Hierbei handelt es sich um die Skalen Schmerzmitteleinnahme, Nahrungsergänzungsmitteleinnahme, Gewichtsabnahme und Gewichtszunahme. Bei diesen Skalen wird lediglich eine Ja-/Nein-Abfrage durchgeführt, ob die Patientinnen und Patienten in den vergangenen 7 Tagen Schmerzmittel bzw. Nahrungsergänzungsmittel eingenommen haben bzw. ob es zu einer Gewichtszunahme bzw. -abnahme gekommen ist, ohne dass die

Patientinnen und Patienten die entsprechende Belastung bewerten. Aus diesem Grund werden diese Skalen nur ergänzend dargestellt.

Auswertung patientenberichteter Endpunkte

Laut pU gingen in die Auswertungen der patientenberichteten Endpunkte alle Patientinnen und Patienten ein. Gleichzeitig gibt der pU jedoch an, dass bei Patientinnen und Patienten ohne Ausgangswert oder ohne Wert im weiteren Studienverlauf eine Zensierung zum Zeitpunkt der Randomisierung erfolgte. Diese Patientinnen und Patienten gingen somit de facto nicht in die Auswertung ein. Die exakte Anzahl dieser Patientinnen und Patienten lässt sich nicht genau benennen. Auf Basis der Angaben zu den Rückläufen beispielsweise des EORTC QLQ-C30 ist die Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patientinnen und Patienten jedoch als ausreichend groß einzuschätzen (ca. 93 % im Interventionsarm und 98 % im Vergleichsarm), sodass die Auswertungen für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Operationalisierung immunvermittelter unerwünschter Ereignisse

Die Identifikation der immunvermittelten UEs erfolgte in der Studie RATIONALE 309 auf Grundlage von prädefinierten bevorzugten Begriffen (PTs, Preferred Terms) des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA). Dabei wurden PTs mit – gemäß pU – gesichert immunvermittelter Ätiologie direkt als immunvermittelte UEs klassifiziert. PTs, die der pU als potenziell immunvermittelt prädefiniert hat, sollten erst bei Erfüllung von Bedingungen wie beispielsweise der Behandlung mit systemischen Steroiden oder anderen Immunsuppressiva oder nach Einschätzung des Prüfpersonals als immunvermitteltes UE dokumentiert werden. In Modul 4 B stellt der pU entsprechende Auswertungen dar. Diese Auswertungen sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar. Durch die Verknüpfung der Erhebung der immunvermittelten UEs an die oben genannten Bedingungen, wie beispielsweise die eingeleitete Behandlung, ist nicht gesichert, dass die immunvermittelten UEs hinreichend abgebildet werden.

In Anhang G zu Modul 4 B legt der pU weitere Auswertungen vor, die auf allen prädefinierten PTs unabhängig von der Erfüllung der Bedingungen basieren. Die zugrundeliegenden PTs sind in 9 Kategorien unterteilt. Die eingeschlossenen Kategorien werden als angemessen eingeschätzt, eine Annäherung der immunvermittelten UEs abzubilden. Die PT-Listen enthalten zwar Ereignisse, die für die Abbildung von patientenrelevanten immunvermittelten UEs nicht geeignet sind, wie beispielsweise Laborbefunde. Bei Betrachtung der in der Studie aufgetretenen Ereignisse, die in die Auswertungen der schweren (CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegenden immunvermittelten UEs eingehen, zeigt sich jedoch, dass diese ausschließlich auf relevanten PTs beruhen (Tabelle 25 und Tabelle 26). Die in Anhang G vorgelegten Auswertungen werden daher als hinreichende Annäherung zur Abbildung der aufgetretenen immunvermittelten UEs herangezogen.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 15 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-H&N35)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und QLQ-H&N35)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs ^b	Immunvermittelte schwere UEs ^{a,b}	Fieber (PT, UE)
RATIONALE 309	N	H ^c	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d	N ^e	H ^d	H ^d	H ^d

a. Schwere UEs sind operationalisiert als UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 .
b. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung gemäß präspezifizierter PT-Sammlungen des pU ohne die Anwendung weiterer Kriterien. Für eine detaillierte Beschreibung der Operationalisierung siehe Abschnitt I 4.1.
c. hoher Anteil an Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die im Studienverlauf auf eine Behandlung mit Tislelizumab wechseln (52,3 %)
d. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langer Nachbeobachtung
e. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe Abschnitt I 4.2).

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-H&N35: Quality of Life Questionnaire-Head and Neck-35 Module; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben haben ein hohes Verzerrungspotenzial, weil ein hoher Anteil der Patientinnen und Patienten (52 %) aus dem Vergleichsarm auf eine Behandlung mit Tislelizumab wechselte (siehe dazu Abschnitt I 3.2 zu Treatment Switching).

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35, wird als hoch eingeschätzt. Die Beobachtung war bei diesen Endpunkten bis zum Behandlungsende geplant. Die Beobachtungszeit wird somit durch den Therapieabbruch gesteuert. Die Anteile und Gründe dafür unterscheiden sich teilweise zwischen den Studienarmen (Krankheitsprogression: 57 % im Interventionsarm und 69 % im Vergleichsarm, zurückgezogene Einwilligung: 20 % im Interventionsarm und 17 % im Vergleichsarm, UEs: 9 %

im Interventionsarm und 4 % im Vergleichsarm). Auffällig ist der hohe Anteil an Patientinnen und Patienten die im Studienverlauf ihre Einwilligung zurückgezogen haben, wobei die Gründe für den Rückzug unbekannt sind. Wegen eines möglichen Zusammenhangs zwischen Therapieabbruchgrund und den Endpunkten liegen unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu der Endpunkt kategorie Nebenwirkungen, außer Abbruch wegen UEs, wird aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen wie bereits bei den Endpunkten zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität beschrieben jeweils als hoch bewertet.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Unabhängig von dem hohen Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte außer Abbruch wegen UEs, bestehen relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Einschränkungen supportiver Begleittherapien (siehe Abschnitt I 3.2). Daher ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse zu allen Endpunkten eingeschränkt. Somit können für alle Endpunkte auf Basis der in der Studie RATIONALE 309 gezeigten Effekte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 16 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin mit Placebo + Gemcitabin + Cisplatin bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang B und die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, und schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), häufigen immunvermittelten UEs, immunvermittelten SUEs, immunvermittelten schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbrüchen wegen UEs sind in I Anhang C dargestellt.

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Endpunkt	Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin		Placebo + Gemcitabin + Cisplatin		Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin HR [95 %-KI]; p-Wert ^a				
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]					
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)						
RATIONALE 309									
Mortalität									
Gesamtüberleben	131	45,3 [33,4; n. b.] 55 (42,0)	132	31,8 [25,0; n. b.] 64 (48,5)	0,73 [0,51; 1,05]; 0,084				
Morbidität									
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^b)									
Fatigue	131	1,4 [0,8; 2,3] 92 (70,2)	132	2,2 [2,0; 3,8] 84 (63,6)	1,18 [0,87; 1,59]; 0,307				
Übelkeit und Erbrechen	131	2,6 [2,2; 5,2] 78 (59,5)	132	3,5 [2,2; 10,4] 74 (56,1)	1,04 [0,75; 1,43]; 0,801				
Schmerzen	131	17,2 [7,8; 24,4] 59 (45,0)	132	8,4 [6,2; 19,6] 62 (47,0)	0,82 [0,57; 1,18]; 0,280				
Dyspnoe	131	22,6 [12,5; n. b.] 52 (39,7)	132	13,7 [11,1; n. b.] 45 (34,1)	1,08 [0,72; 1,63]; 0,705				
Schlaflosigkeit	131	27,6 [10,8; n. b.] 49 (37,4)	132	n. e. [10,3; n. b.] 44 (33,3)	0,98 [0,64; 1,48]; 0,914				
Appetitverlust	131	2,4 [2,1; 3,9] 80 (61,1)	132	3,4 [2,2; 4,6] 74 (56,1)	1,15 [0,83; 1,57]; 0,405				
Verstopfung	131	— ^c 53 (40,5)	132	— ^c 52 (39,4)	0,94 [0,64; 1,38]; 0,727				
Diarröh	131	n. e. [30,4; n. b.] 34 (26,0)	132	n. e. 27 (20,5)	1,15 [0,68; 1,93]; 0,607				
Symptomatik (EORTC QLQ-H&N35 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^b)									
Schmerzen	131	n. e. [24,9; n. b.] 44 (33,6)	132	— ^c 35 (26,5)	1,18 [0,75; 1,86]; 0,469				
Dysphagie	131	n. e. [22,5; n. b.] 41 (31,3)	132	n. e. [11,1; n. b.] 37 (28,0)	0,97 [0,61; 1,53]; 0,887				
Gefühlsstörungen	131	10,8 [4,8; 33,8] 64 (48,9)	132	10,8 [6,2; n. b.] 57 (43,2)	1,11 [0,77; 1,61]; 0,570				

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Endpunkt	Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin		Placebo + Gemcitabin + Cisplatin		Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Sprachprobleme	131	n. e. 24 (18,3)	132	27,5 [16,1; n. b.] 27 (20,5)	0,77 [0,44; 1,36]; 0,365
Zahnprobleme	131	20,0 [12,0; 44,0] 54 (41,2)	132	13,1 [7,9; 38,9] 54 (40,9)	0,83 [0,57; 1,22]; 0,346
Probleme beim Mundöffnen	131	24,6 [13,8; n. b.] 46 (35,1)	132	15,6 [10,4; 21,9] 44 (33,3)	0,80 [0,52; 1,23]; 0,305
Mundtrockenheit	131	— ^c 49 (37,4)	132	n. e. [15,6; n. b.] 36 (27,3)	1,31 [0,85; 2,02]; 0,223
Husten	131	33,6 [14,6; n. b.] 44 (33,6)	132	16,4 [11,1; n. b.] 40 (30,3)	0,93 [0,60; 1,45]; 0,755
Krankheitsgefühl	131	13,1 [5,2; n. b.] 60 (45,8)	132	18,9 [10,6; n. b.] 41 (31,1)	1,51 [1,01; 2,26]; 0,043
Ernährungssonde	131	n. e. [42,3; n. b.] 4 (3,1)	132	n. e. 7 (5,3)	0,33 [0,09; 1,20]; 0,080
Schmerzmittel- einnahme (ergänzend dargestellt)	131	n. e. 22 (16,8)	132	n. e. 29 (22,0)	—
Nahrungsergänzungs- mitteleinnahme (ergänzend dargestellt)	131	n. e. 42 (32,1)	132	n. e. 32 (24,2)	—
Gewichtsabnahme (ergänzend dargestellt)	131	n. e. [13,1; n. b.] 46 (35,1)	132	— ^c 39 (29,5)	—
Gewichtszunahme (ergänzend dargestellt)	131	6,4 [5,0; 8,0] 72 (55,0)	132	5,1 [4,1; 6,5] 68 (51,5)	—

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Endpunkt	Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin		Placebo + Gemcitabin + Cisplatin		Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin HR [95 %-KI]; p-Wert ^a				
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]					
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^d									
allgemeiner Gesundheitszustand	131	10,8 [4,0; n. b.] 61 (46,6)	132	6,6 [3,6; 15,0] 67 (50,8)	0,84 [0,59; 1,20]; 0,336				
physische Funktion	131	10,8 [4,1; 18,8] 67 (51,1)	132	6,6 [3,8; n. b.] 61 (46,2)	1,03 [0,73; 1,46]; 0,862				
Rollenfunktion	131	5,2 [2,5; n. b.] 66 (50,4)	132	7,6 [4,9; 33,5] 65 (49,2)	1,03 [0,73; 1,46]; 0,859				
emotionale Funktion	131	n. e. [18,8; n. b.] 46 (35,1)	132	n. e. [19,1; n. b.] 34 (25,8)	1,30 [0,83; 2,04]; 0,244				
kognitive Funktion	131	6,0 [3,8; 18,9] 68 (51,9)	132	8,4 [5,1; n. b.] 60 (45,5)	1,08 [0,76; 1,53]; 0,674				
soziale Funktion	131	5,2 [2,5; 13,2] 72 (55,0)	132	10,4 [4,4; n. b.] 60 (45,5)	1,23 [0,87; 1,73]; 0,251				
EORTC QLQ-H&N35 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^b									
Probleme beim Essen in der Öffentlichkeit	131	28,2 [8,4; n. b.] 53 (40,5)	132	13,6 [10,4; n. b.] 47 (35,6)	1,10 [0,74; 1,64]; 0,651				
Probleme mit Sozialkontakte	131	n. e. 38 (29,0)	132	27,5 [16,4; n. b.] 37 (28,0)	0,90 [0,57; 1,43]; 0,658				
verminderte Sexualität	131	3,7 [2,3; 10,8] 74 (56,5)	132	5,2 [3,4; 8,7] 73 (55,3)	1,09 [0,78; 1,51]; 0,675				

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Endpunkt	Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin		Placebo + Gemcitabin + Cisplatin		Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	133	0,1 [0,1; 0,1] 133 (100)	130	0,1 [0,1; 0,1] 129 (99,2)	–
SUEs	133	44,6 [22,7; n. b.] 47 (35,3)	130	n. e. [11,9; n. b.] 46 (35,4)	0,81 [0,54; 1,23]; 0,328
schwere UEs ^e	133	0,7 [0,5; 1,0] 113 (85,0)	130	0,7 [0,5; 0,9] 111 (85,4)	1,00 [0,77; 1,30]; 0,988
Abbruch wegen UEs	133	n. e. 22 (16,5)	130	n. e. 14 (10,8)	1,29 [0,65; 2,56]; 0,469
immunvermittelte UEs (ergänzend dargestellt) ^f	133	6,2 [4,6; 14,8] 75 (56,4)	130	13,0 [6,7; n. b.] 56 (43,1)	–
immunvermittelte SUEs ^f	133	n. e. 5 (3,8)	130	n. e. 1 (0,8)	4,44 [0,52; 38,04]; 0,137
immunvermittelte schwere UEs ^{e,f}	133	n. e. 7 (5,3)	130	n. e. 1 (0,8)	6,98 [0,86; 56,74]; 0,034 ^g
Fieber (PT, UE)	133	n. e. [34,5; n. b.] 35 (26,3)	130	n. e. 13 (10,0)	2,56 [1,34; 4,88]; 0,003

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt	Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin		Placebo + Gemcitabin + Cisplatin		Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Geschlecht und dem Vorhandensein von Lebermetastasen					
b. Eine Zunahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).					
c. Mediane Zeit [95 %-KI] bis zum Ereignis nicht sinnvoll interpretierbar. Die in den Kaplan-Meier-Kurven ersichtlichen, langen medianen Beobachtungsduern treten nach einer Phase der Plateaubildung in Verbindung mit sehr geringen Anzahlen von Patientinnen und Patienten unter Risiko auf und sind daher nicht aussagekräftig (siehe I Anhang B.2).					
d. Eine Abnahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).					
e. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3					
f. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung gemäß präspezifizierter PT-Sammlungen des pU ohne die Anwendung weiterer Kriterien. Für eine detaillierte Beschreibung der Operationalisierung siehe Abschnitt I 4.1.					
g. Diskrepanz zwischen p-Wert und KI aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff, QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-H&N35: Quality of Life Questionnaire-Head and Neck-35 Module; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Die Gründe hierfür sind in Abschnitt I 4.2 beschrieben.

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und QLQ-H&N35)

Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö, Schmerzen, Dysphagie, Gefühlsstörungen, Zahnprobleme, Probleme beim Mundöffnen, Mundtrockenheit, Husten und Ernährungssonde

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie Schmerzen, Dysphagie, Gefühlsstörungen, Zahnprobleme, Probleme beim Mundöffnen, Mundtrockenheit, Husten und Ernährungssonde (erhoben mittels EORTC QLQ-H&N35) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Fatigue

Für den Endpunkt Fatigue des EORTC QLQ-C30 zeigt sich bei Betrachtung der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt I 4.4). Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ist damit nicht belegt.

Sprachprobleme

Für den Endpunkt Sprachprobleme des EORTC QLQ-H&N35 zeigt sich bei Betrachtung der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Vorhandensein von Lebermetastasen vor (siehe Abschnitt I 4.4). Für Patientinnen und Patienten mit Lebermetastasen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten ohne Lebermetastasen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten ohne Lebermetastasen ist damit nicht belegt.

Krankheitsgefühl

Für den Endpunkt Krankheitsgefühl des EORTC QLQ-H&N35 zeigt sich bei Betrachtung der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, der jedoch nicht mehr als geringfügig ist. Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Vorhandensein von Lebermetastasen vor (siehe Abschnitt 14.4). Für Patientinnen und Patienten ohne Lebermetastasen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten mit Lebermetastasen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit Lebermetastasen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunkte allgemeiner Gesundheitszustand, physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) sowie Probleme beim Essen in der Öffentlichkeit, Probleme mit Sozialkontakten und verminderte Sexualität (erhoben mittels EORTC QLQ-H&N35) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Immunvermittelte SUEs

Für den Endpunkt immunvermittelte SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Immunvermittelte schwere UEs

Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich mit Placebo + Gemcitabin + Cisplatin. Es ergibt sich damit ein Anhaltspunkt für einen höheren

Schaden von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Fieber (UE)

Für den Endpunkt Fieber zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zu Placebo + Gemcitabin + Cisplatin. Es liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal Lebermetastasen vor (siehe Abschnitt I 4.4). Für Patientinnen und Patienten ohne Lebermetastasen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten mit Lebermetastasen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Gruppe nicht belegt.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein)

Gemäß Studienunterlagen wurde das Merkmal Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) in der Studie RATIONALE 309 als Stratifizierungsmerkmal festgelegt, war jedoch nicht als Subgruppenmerkmal geplant. Es bildet jedoch als einziges die Krankheitsschwere sinnvoll ab. Das präspezifizierte Subgruppenmerkmal metastatischer Status (Leber vs. andere Organe) wurde im Studienverlauf zu dem Merkmal Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) umformuliert, da auch Patientinnen und Patienten ohne Metastasen in die Studie eingeschlossen wurden. Diese Begründung ist nachvollziehbar. Zudem umfassen die jeweiligen Subgruppen zum Großteil dieselben Patientinnen und Patienten (56 vs. 70 bzw. 56 vs. 69 [Leber vs. andere Organe] und 56 vs. 75 bzw. 56 vs. 76 [Lebermetastasen ja vs. nein]).

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen sind in I Anhang B.5 dargestellt.

Tabelle 17: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin		Placebo + Gemcitabin + Cisplatin		Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^a	p- Wert ^a
RATIONALE 309						
Morbidität						
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^b)						
Fatigue						
Alter						
< 65 Jahre	121	2,1 [0,9; 3,5] 82 (67,8)	120	2,2 [1,0; 5,2] 75 (62,5)	1,09 [0,79; 1,49]	0,610
≥ 65 Jahre	10	0,7 [0,7; 0,8] 10 (100,0)	12	2,2 [0,9; 3,8] 9 (75,0)	5,88 [1,99; 17,32]	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,046 ^c
Symptomatik (EORTC QLQ-H&N35 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^b)						
Sprachprobleme						
Geschlecht (ergänzend dargestellt) ^d						
männlich	103	n. e. 21 (20,4)	103	n. e. [22,0; n. b.] 18 (17,5)	1,05 [0,56; 1,99]	0,879
weiblich	28	n. e. [17,2; n. b.] 3 (10,7)	29	n. e. [4,9; n. b.] 9 (31,0)	0,17 [0,04; 0,81]	0,011
Gesamt					Interaktion:	0,028 ^c
Vorhandensein von Lebermetastasen						
ja	56	n. e. 4 (7,1)	56	n. e. [10,8; n. b.] 14 (25,0)	0,21 [0,07; 0,65]	0,004
nein	75	n. e. [26,0; n. b.] 20 (26,7)	76	27,5 [16,1; n. b.] 13 (17,1)	1,40 [0,69; 2,82]	0,354
Gesamt					Interaktion:	0,005 ^c

Tabelle 17: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin		Placebo + Gemcitabin + Cisplatin		Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^a	p- Wert ^a
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)			
Krankheitsgefühl						
Vorhandensein von Lebermetastasen						
ja	56	n. e. [6,7; n. b.] 20 (35,7)	56	10,6 [8,4; n. b.] 21 (37,5)	0,87 [0,46; 1,62]	0,647
nein	75	5,2 [3,5; 26,0] 40 (53,3)	76	18,9 [18,9; n. b.] 20 (26,3)	2,17 [1,27; 3,73]	0,004
Gesamt					Interaktion:	0,044 ^c
Nebenwirkungen						
Fieber (PT, UE)						
Vorhandensein von Lebermetastasen						
ja	56	n. e. [34,5; n. b.] 12 (21,4)	56	n. e. 9 (16,1)	1,39 [0,58; 3,32]	0,472
nein	77	n. e. [29,3; n. b.] 23 (29,9)	74	n. e. 4 (5,4)	5,29 [1,88; 15,37]	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,042 ^c
a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils unstratifiziert b. Eine Zunahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). c. p-Wert basierend auf Interaktionsterm des Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert für Subgruppe und Behandlung * Subgruppe d. zur Erläuterung warum dieser Effekt ergänzend dargestellt wird siehe Abschnitt I 4.4						
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-H&N35: Quality of Life Questionnaire-Head and Neck-35 Module; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Morbidität (Symptomatik)

Fatigue (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt Fatigue (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegt eine statistisch signifikante Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zu Placebo + Gemcitabin + Cisplatin. Es ergibt sich für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für diese Subgruppe kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre ist damit nicht belegt.

Sprachprobleme (erhoben mittels EORTC QLQ-H&N35)

Für den Endpunkt Sprachprobleme (erhoben mittels EORTC QLQ-H&N35) liegen statistisch signifikante Effektmodifikationen durch die Merkmale Geschlecht und Vorhandensein von Lebermetastasen vor. Wie Tabelle 17 zu entnehmen ist, zeigen sich über mehrere Endpunkte hinweg im Wesentlichen gleichgerichtete quantitative oder qualitative Effektmodifikationen durch das Merkmal Lebermetastasen. Eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht tritt hingegen nur einmalig für diesen Endpunkt auf. Daher wird in der vorliegenden Situation für den Endpunkt Sprachprobleme ausschließlich die Effektmodifikation durch das Vorhandensein von Lebermetastasen betrachtet.

Für Patientinnen und Patienten mit Lebermetastasen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zu Placebo + Gemcitabin + Cisplatin. Es ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit Lebermetastasen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Patientinnen und Patienten ohne Lebermetastasen zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für diese Subgruppe kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten ohne Lebermetastasen ist damit nicht belegt.

Krankheitsgefühl (erhoben mittels EORTC QLQ-H&N35)

Für den Endpunkt Krankheitsgefühl (erhoben mittels EORTC QLQ-H&N35) liegt eine statistisch signifikante Effektmodifikation für das Merkmal Vorhandensein von Lebermetastasen vor.

Für Patientinnen und Patienten ohne Lebermetastasen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zu Placebo + Gemcitabin + Cisplatin. Es ergibt sich für Patientinnen und Patienten ohne Lebermetastasen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Patientinnen und Patienten mit Lebermetastasen zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für diese Subgruppe kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit Lebermetastasen ist damit nicht belegt.

Fieber (UE)

Für den Endpunkt Fieber (UE) liegt eine statistisch signifikante Effektmodifikation für das Merkmal Vorhandensein von Lebermetastasen vor. Für Patientinnen und Patienten ohne Lebermetastasen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zu Placebo + Gemcitabin + Cisplatin. Es ergibt sich für diese Subgruppe ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Patientinnen und Patienten mit Lebermetastasen zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich für diese Subgruppe kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit Lebermetastasen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkatoren und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [19].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

Bestimmung der Endpunktkatoren für die Endpunkte zur Symptomatik

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Fatigue (erhoben mittels EORTC QLQ-C30), Sprachprobleme und Krankheitsgefühl (jeweils erhoben mittels EORTC QLQ-H&N35)

Für die Endpunkte Fatigue (erhoben mittels EORTC QLQ-C30), Sprachprobleme und Krankheitsgefühl (jeweils erhoben mittels EORTC QLQ-H&N35) liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor. Diese Endpunkte werden daher jeweils der Endpunktkatoren nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunkt ebene: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt kategorie	Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkt		
Effektmodifikator	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)	
Subgruppe	Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	45,3 vs. 31,8 Monate HR: 0,73 [0,51; 1,05]; p = 0,084	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)		
Fatigue		
Alter		
< 65 Jahre	2,1 vs. 2,2 Monate HR: 1,09 [0,79; 1,49]; p = 0,610	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 65 Jahre	0,7 vs. 2,2 Monate HR: 5,88 [1,99; 17,32] HR: 0,17 [0,06; 0,50] ^c ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunkt kategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Klo < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Übelkeit und Erbrechen	2,6 vs. 3,5 Monate HR: 1,04 [0,75; 1,43]; p = 0,801	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	17,2 vs. 8,4 Monate HR: 0,82 [0,57; 1,18]; p = 0,280	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	22,6 vs. 13,7 Monate HR: 1,08 [0,72; 1,63]; p = 0,705	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	27,6 Monate vs. n. e. HR: 0,98 [0,64; 1,48]; p = 0,914	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	2,4 vs. 3,4 Monate HR: 1,15 [0,83; 1,57]; p = 0,405	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunkt ebene: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt kategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Verstopfung	– HR: 0,94 [0,64; 1,38]; p = 0,727	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarröh	n. e. vs. n. e. HR: 1,15 [0,68; 1,93]; p = 0,607	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-H&N35 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)		
Schmerzen	n. e. vs. – HR: 1,18 [0,75; 1,86]; p = 0,469	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dysphagie	n. e. vs. n. e. HR: 0,97 [0,61; 1,53]; p = 0,887	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gefülsstörungen	10,8 vs. 10,8 Monate HR: 1,11 [0,77; 1,61]; p = 0,570	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Sprachprobleme Vorhandensein von Lebermetastasen ja	n. e. vs. n. e. HR: 0,21 [0,07; 0,65]; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunkt kategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
nein	n. e. vs. 27,5 Monate HR: 1,40 [0,69; 2,82]; p = 0,354	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zahnprobleme	20,0 vs. 13,1 Monate HR: 0,83 [0,57; 1,22]; p = 0,346	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Probleme beim Mundöffnen	24,6 vs. 15,6 Monate HR: 0,80 [0,52; 1,23]; p = 0,305	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunkt ebene: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt kategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mundtrockenheit	– vs. n. e. HR: 1,31 [0,85; 2,02]; p = 0,223	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Husten	33,6 vs. 16,4 Monate HR: 0,93 [0,60; 1,45]; p = 0,755	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Krankheitsgefühl Vorhandensein von Lebermetastasen ja	n. e. vs. 10,6 Monate HR: 0,87 [0,46; 1,62]; p = 0,647	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
nein	5,2 vs. 18,9 HR: 2,17 [1,27; 3,73] HR: 0,46 [0,27; 0,79] ^c ; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunkt kategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Klo < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Ernährungssonde	n. e. vs. n. e. HR: 0,33 [0,09; 1,20]; p = 0,080	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung		
allgemeiner Gesundheitszustand	10,8 vs. 6,6 Monate HR: 0,84 [0,59; 1,20]; p = 0,336	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
physische Funktion	10,8 vs. 6,6 Monate HR: 1,03 [0,73; 1,46]; p = 0,862	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	5,2 vs. 7,6 Monate HR: 1,03 [0,73; 1,46]; p = 0,859	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	n. e. vs. n. e. HR: 1,30 [0,83; 2,04]; p = 0,244	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt	Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin	Ableitung des Ausmaßes ^b
Effektmodifikator	Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)	
Subgruppe	Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	
kognitive Funktion	6,0 vs. 8,4 Monate HR: 1,08 [0,76; 1,53]; p = 0,674	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	5,2 vs. 10,4 Monate HR: 1,23 [0,87; 1,73]; p = 0,251	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-H&N35 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung		
Probleme beim Essen in der Öffentlichkeit	28,2 vs. 13,6 Monate HR: 1,10 [0,74; 1,64]; p = 0,651	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Probleme mit Sozialkontakten	n. e. vs. 27,5 Monate HR: 0,90 [0,57; 1,43]; p = 0,658	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
verminderte Sexualität	3,7 vs. 5,2 Monate HR: 1,09 [0,78; 1,51]; p = 0,675	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	44,6 Monate vs. n. e. HR: 0,81 [0,54; 1,23]; p = 0,328	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
schwere UEs	0,7 vs. 0,7 Monate HR: 1,00 [0,77; 1,30]; p = 0,988	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,29 [0,65; 2,56]; p = 0,469	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
immunvermittelte SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 4,44 [0,52; 38,04]; p = 0,137	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte schwere UEs	n. e. vs. n. e. HR: 6,98 [0,86; 56,74]; p = 0,034 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunkt: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: gering ^d

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Gemcitabin + Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Fieber (UE) Vorhandensein von Lebermetastasen ja	n. e. vs. n. e. HR: 1,39 [0,58; 3,32]; p = 0,472	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
	n. e. vs. n. e. HR: 5,29 [1,88; 15,37] HR: 0,19 [0,07; 0,53] ^c ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen Klo < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich

a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt
 b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (Klo)
 c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
 d. Diskrepanz zwischen KI und p-Wert. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist das Ergebnis des statistischen Tests maßgeblich. Das Ausmaß wird als gering eingestuft.
 EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio;
 KI: Konfidenzintervall; Klo: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-H&N35: Quality of Life Questionnaire-Head and Neck-35 Module;
 SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 19 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin + Cisplatin

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
	<p>nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fatigue <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter (≥ 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Krankheitsgefühl <ul style="list-style-type: none"> ▫ Vorhandensein von Lebermetastasen (nein): Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich
<p>nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sprachprobleme <ul style="list-style-type: none"> ▫ Vorhandensein von Lebermetastasen (ja): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	
	<p>schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ immunvermittelte schwere UEs <ul style="list-style-type: none"> Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
	<p>nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fieber (UE) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Vorhandensein von Lebermetastasen (nein): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin + Cisplatin. Für die Gesamtpopulation liegt ein negativer Effekt in der Kategorie schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen vor: Für immunvermittelte schwere UEs zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von geringem Ausmaß von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin + Cisplatin, es traten jedoch nur wenige Ereignisse auf.

Für verschiedene Subgruppen zeigen sich negative und ein positiver Effekt bei Endpunkten der Kategorien nicht schwere / nicht schwerwiegende Symptome / Folgekomplikationen und Nebenwirkungen. Effekte zeigen sich hier insbesondere in Abhängigkeit des Vorhandenseins von Lebermetastasen. Für Patientinnen und Patienten ohne Lebermetastasen ergeben sich Anhaltspunkte für einen geringeren Nutzen von beträchtlichem Ausmaß beim Krankheitsgefühl und Fieber. Für Patientinnen und Patienten mit Lebermetastasen ergibt sich

wiederum in Bezug auf Sprachprobleme ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in beträchtlichem Ausmaß. Außerdem zeigt sich ein Nachteil von beträchtlichem Ausmaß von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich mit Gemcitabin + Cisplatin bei der Fatigue für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre. Für keine Patientengruppe zeigen sich Effekte, die ausreichen, einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen abzuleiten.

Zusammenfassend ist für Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC in der Erstlinientherapie ein Zusatznutzen von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Gemcitabin + Cisplatin nicht belegt.

Tabelle 20 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 20: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom (NPC) in Erstlinienbehandlung	Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt ^d

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gemcitabin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist gemäß G-BA in der Gesamtschau festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung von Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.
c. Laut G-BA wird gemäß der vorliegenden Evidenz die Durchführung einer konsolidierenden, lokoregionären Strahlentherapie insbesondere in Abhängigkeit des Ansprechens auf die systemische Therapie empfohlen. Eine Strahlentherapie sollte entsprechend geeigneten Patientinnen und Patienten im Rahmen einer klinischen Studie zur Verfügung stehen.
d. In die Studie RATIONALE 309 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC in Erstlinienbehandlung einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. BeiGene. A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of Tislelizumab (BGB-A317) Combined With Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Placebo Combined With Gemcitabine Plus Cisplatin as First-Line Treatment for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Cancer; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2024.
3. BeiGene. Tislelizumab Combined With Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Cancer (NPC) (RATIONALE-309) [online]. 2025 [Zugriff: 23.10.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03924986>.
4. Yang Y, Pan J, Chen N et al. Effects of tislelizumab on health-related quality of life in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer. Head Neck 2024; 46(9): 2301-2314. <https://doi.org/10.1002/hed.27785>.
5. Yang Y, Pan J, Wang H et al. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer: A multicenter phase 3 trial (RATIONALE-309). Cancer Cell 2023; 41(6): 1061-1072.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2023.04.014>.
6. BeOne Medicines. Tevimbira 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 10.2025 [Zugriff: 12.12.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
7. Teva. Cisplatin Teva 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 02.2025 [Zugriff: 17.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
8. AqVida. Fachinformation Gemcitabin AqVida 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. 01.2025.
9. National Comprehensive Cancer Network. Head and Neck Cancers; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Version 1.2026 [online]. 2025 [Zugriff: 11.12.2025]. URL: <https://www.nccn.org>.
10. Bossi P, Chan AT, Even C et al. ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline update for nasopharyngeal carcinoma: adjuvant therapy and first-line treatment of recurrent/metastatic disease. Ann Oncol 2023; 34(3): 247-250. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.11.011>.
11. Bossi P, Chan AT, Licitra L et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2020. Ann Oncol 2021; 32(4): 452-465. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.12.007>.

12. Jin Y, Shi YX, Cai XY et al. Comparison of five cisplatin-based regimens frequently used as the first-line protocols in metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138(10): 1717-1725. <https://doi.org/10.1007/s00432-012-1219-x>.
13. Hong S, Zhang Y, Yu G et al. Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Fluorouracil Plus Cisplatin as First-Line Therapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: Final Overall Survival Analysis of GEM20110714 Phase III Study. *J Clin Oncol* 2021; 39(29): 3273-3282. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00396>.
14. Zhang L, Huang Y, Hong S et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388(10054): 1883-1892. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31388-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31388-5).
15. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen; Langversion 1.3; AWMF-Registernummer: 032/054OL [online]. 2020 [Zugriff: 13.11.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/Version_1/LL_Supportiv_Langversion_1.3.pdf.
16. National Comprehensive Cancer N. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Head and Neck Cancers. Version 4.2025. 2025.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Treatment Switching in onkologischen Studien; Arbeitspapier [online]. 2018 [Zugriff: 11.11.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/ga14-04_treatment-switching-in-onkologischen-studien_arbeitspapier_v1-0.pdf.
18. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual [online]. 2001 [Zugriff: 13.11.2025]. URL: <https://qol.eortc.org/manual/scoring-manual/>.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.10.2025]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Tislelizumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Nasopharyngeal Carcinoma [Condition/disease] AND tislelizumab OR BGB-A317 [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
tislelizumab* OR BGB-A317 OR BGBA317 OR "BGB A317"

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
tislelizumab, BGB-A317, BGBA317 [Contain any of these terms]

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie RATIONALE 309

I Anhang B.1 Mortalität

Gesamtüberleben

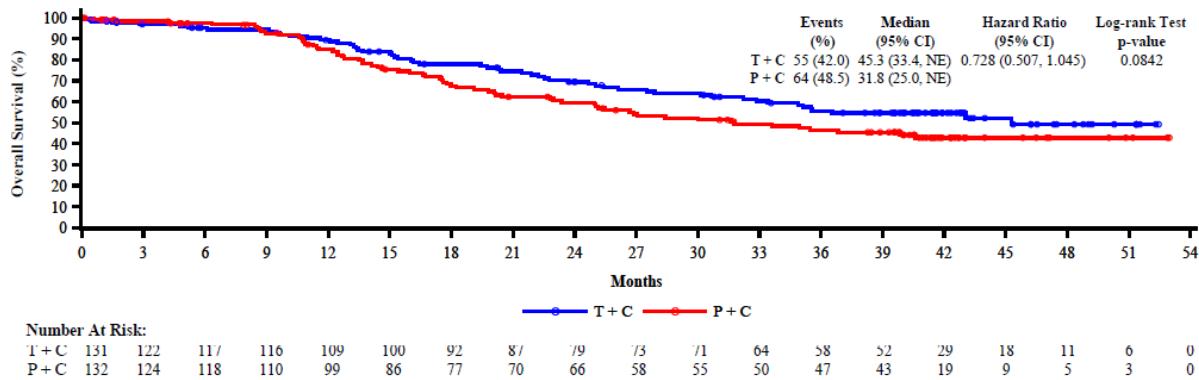


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie RATIONALE 309

I Anhang B.2 Morbidität

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

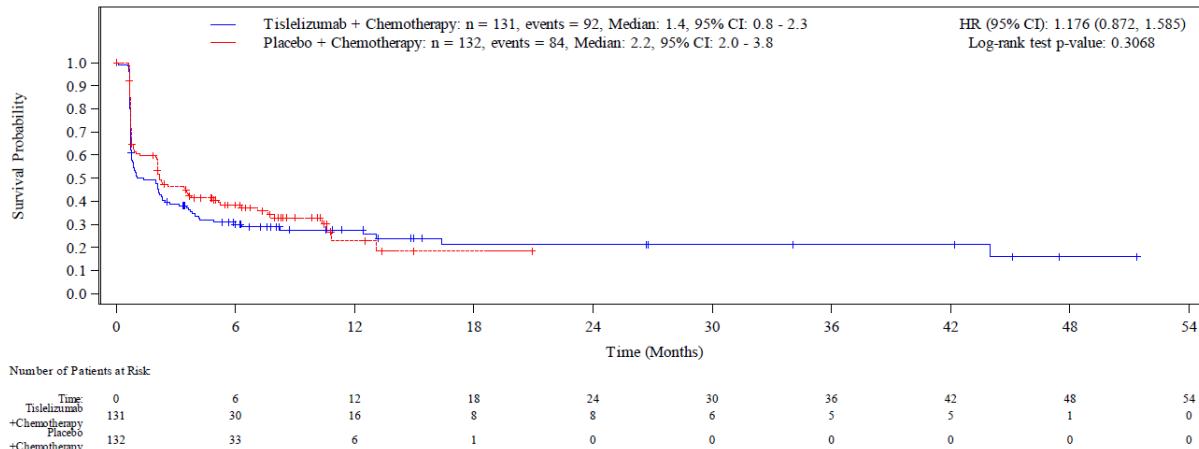


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

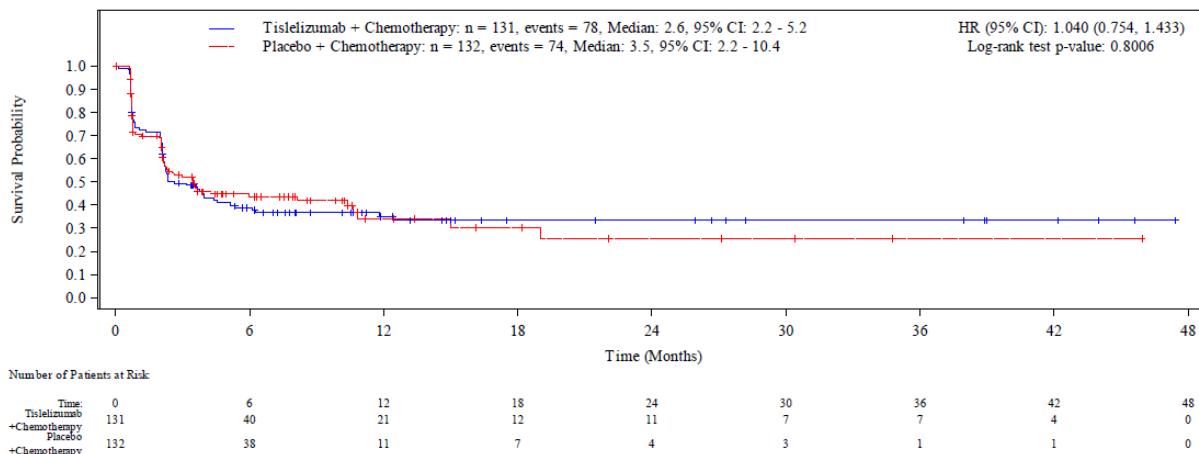


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

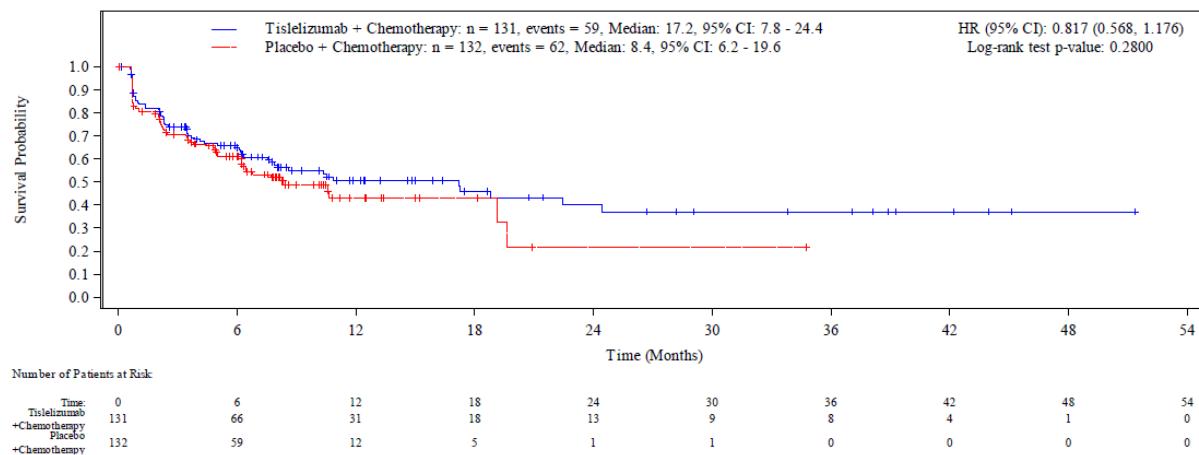


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

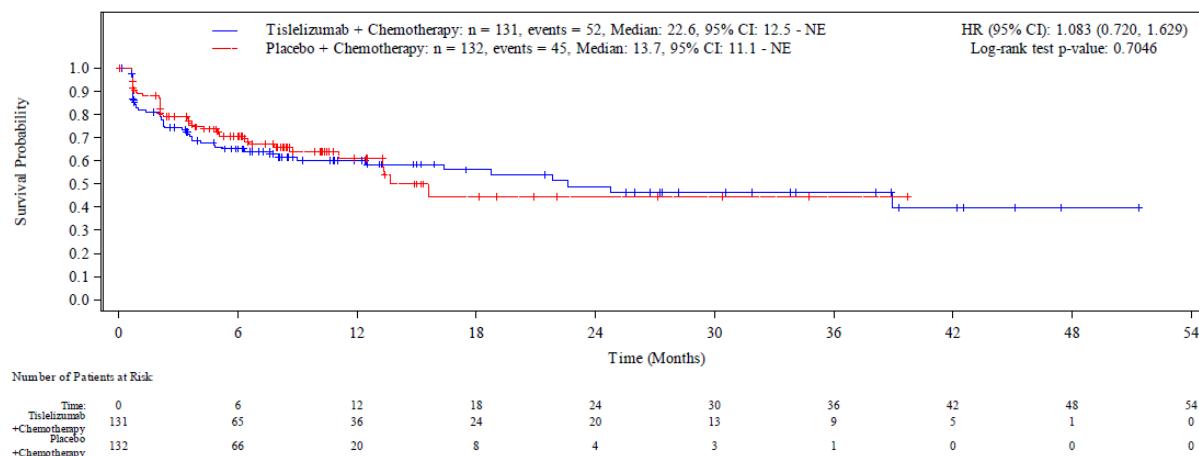


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

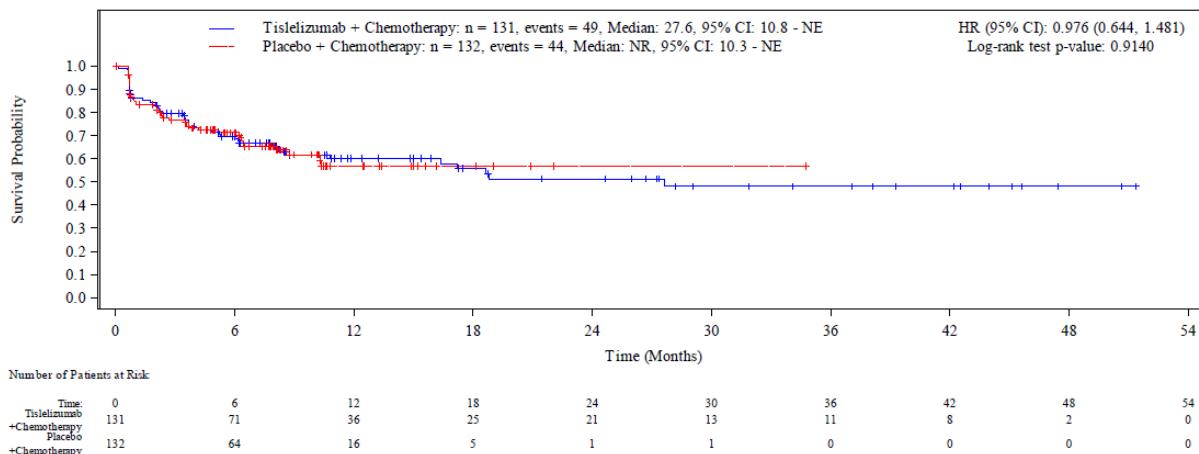


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

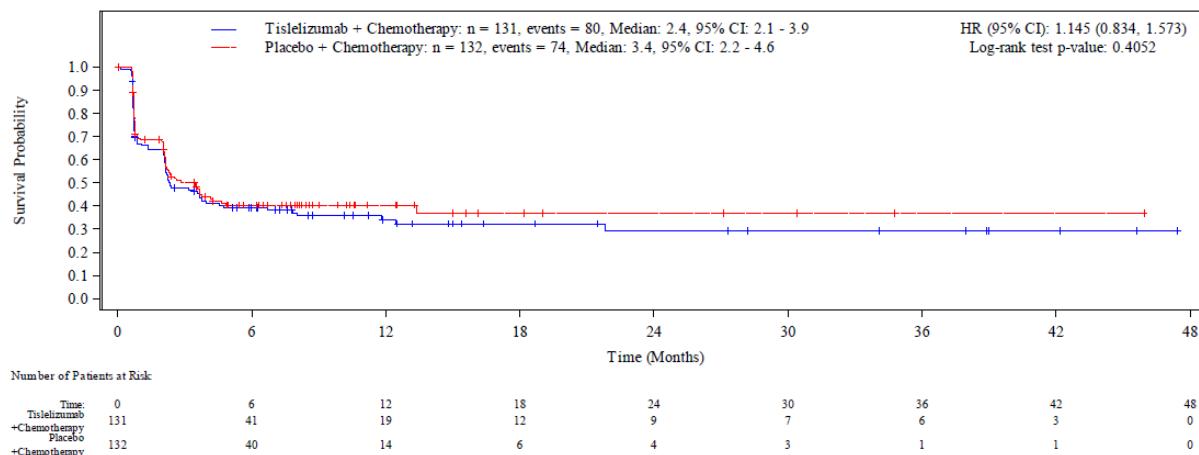


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

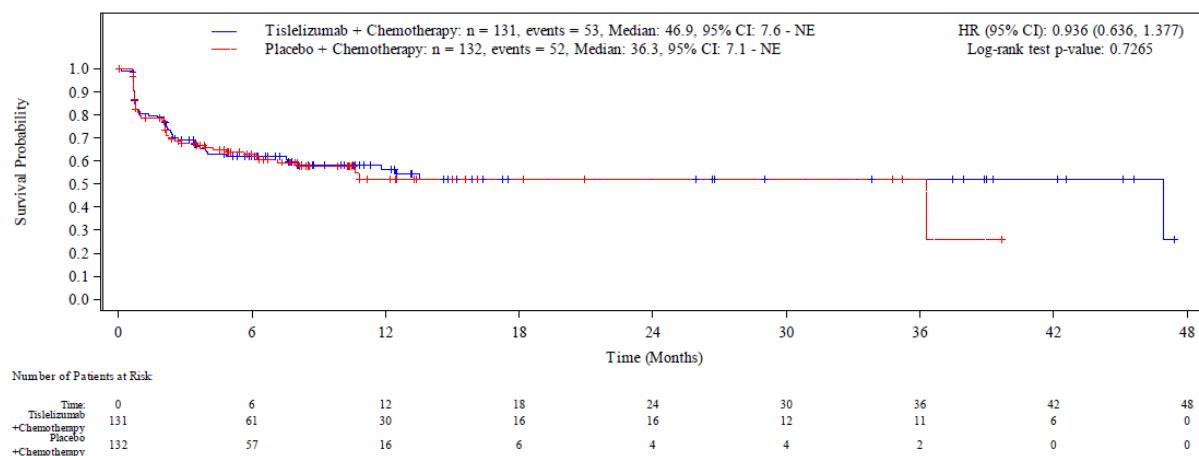


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

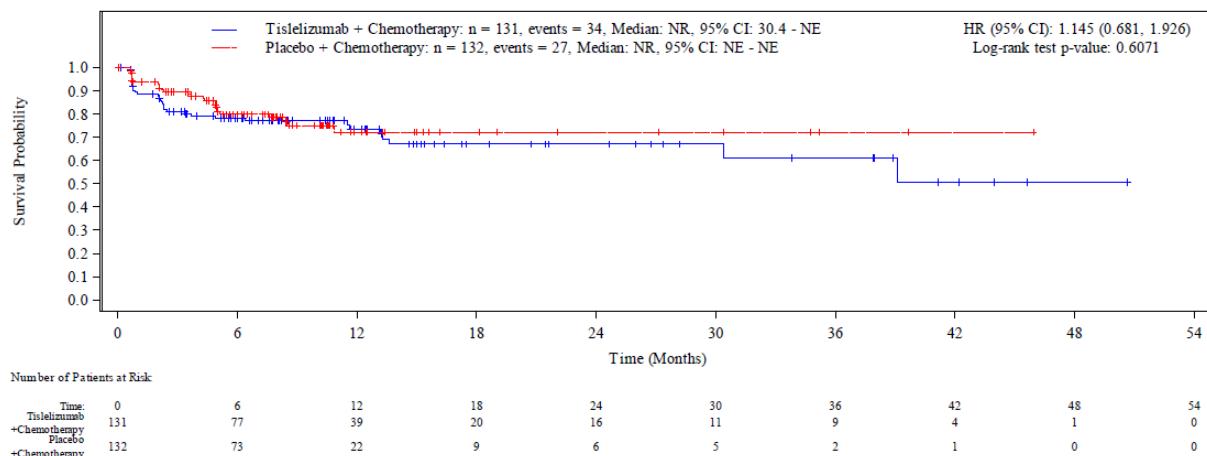


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarröh in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-H&N35)

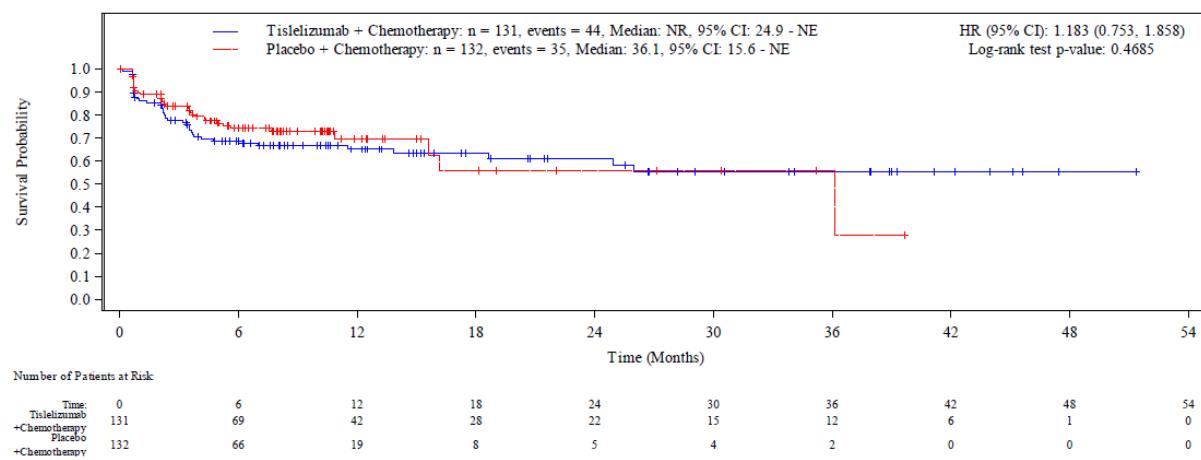


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

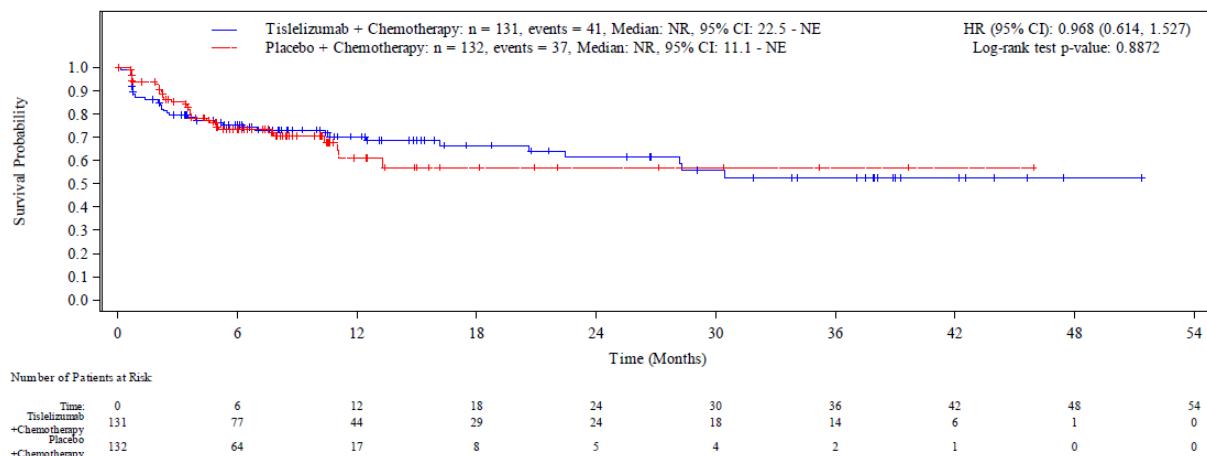


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dysphagie in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

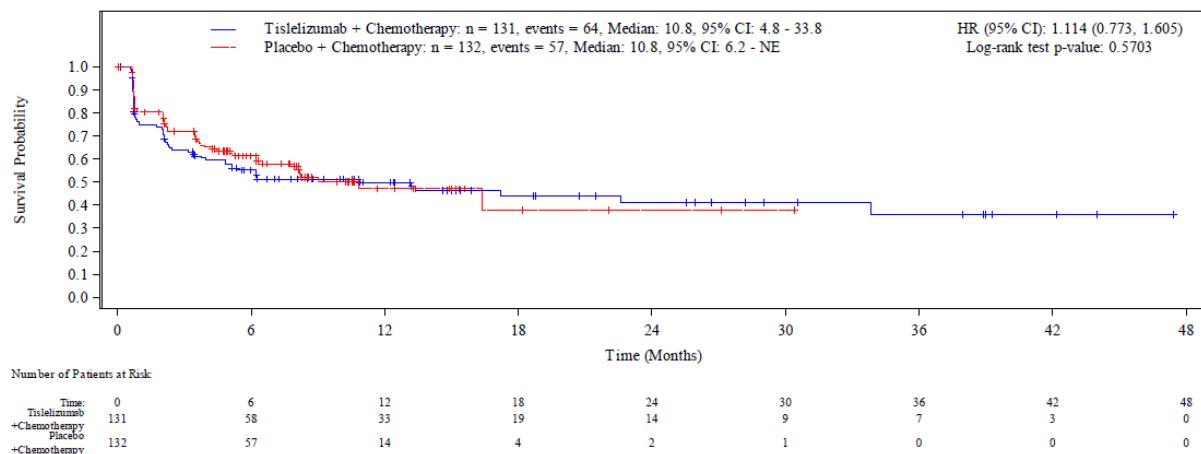


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gefühlsstörungen in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

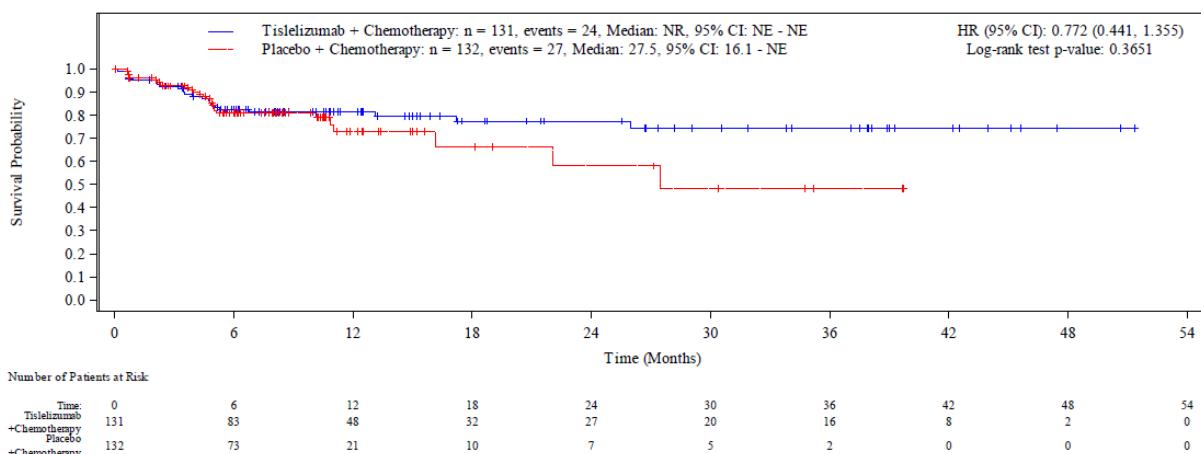


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Sprachprobleme in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

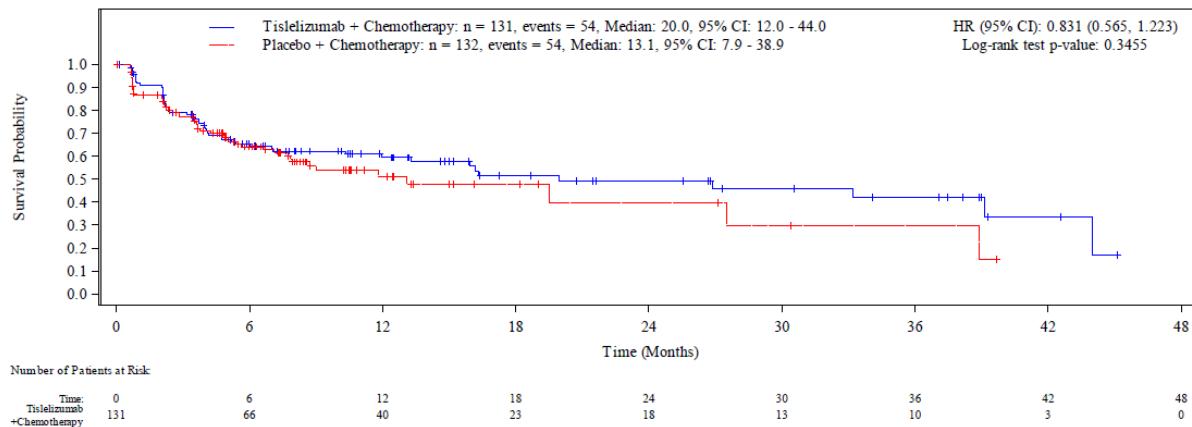


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zahnprobleme in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

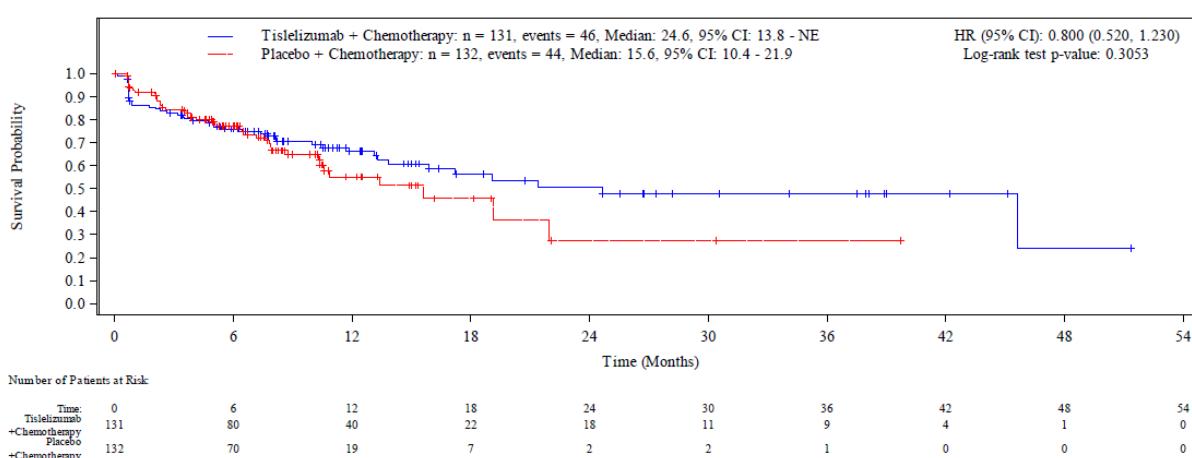


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Probleme beim Mundöffnen in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

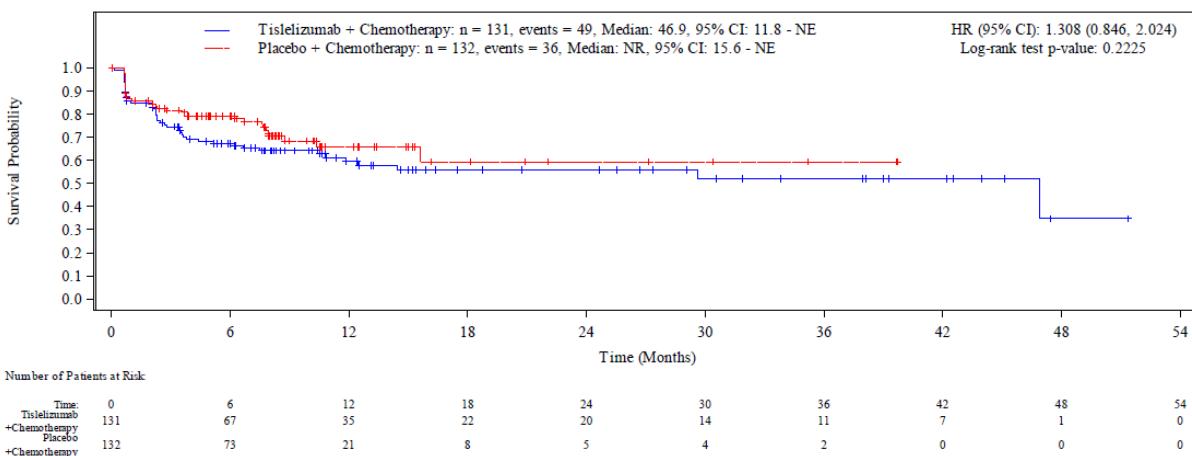


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Mundtrockenheit in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

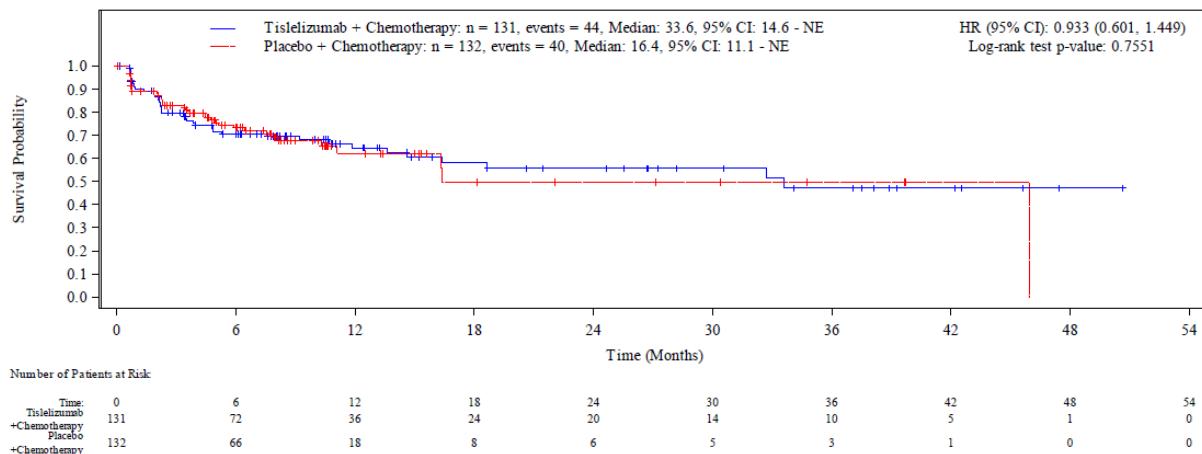


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Husten in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

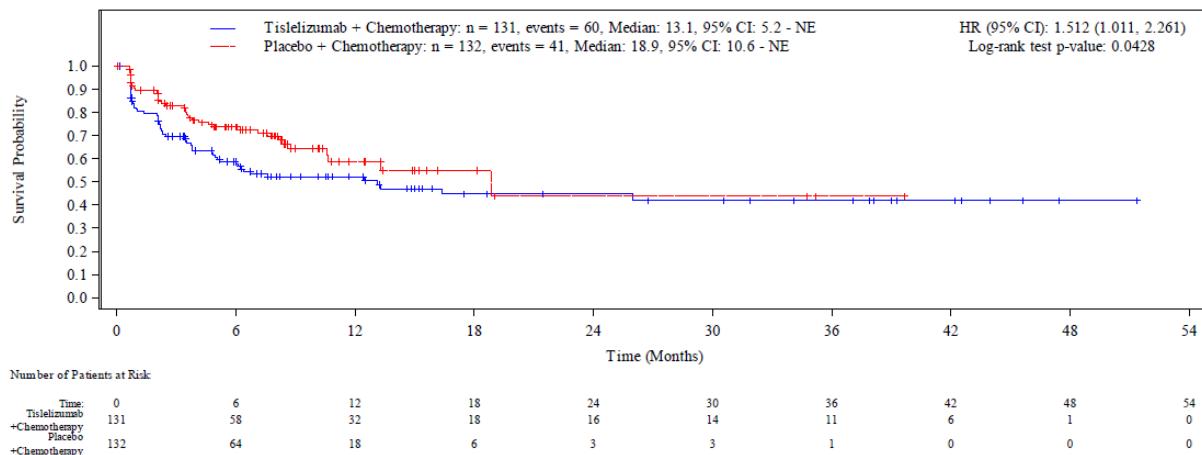


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Krankheitsgefühl in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

I Anhang B.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

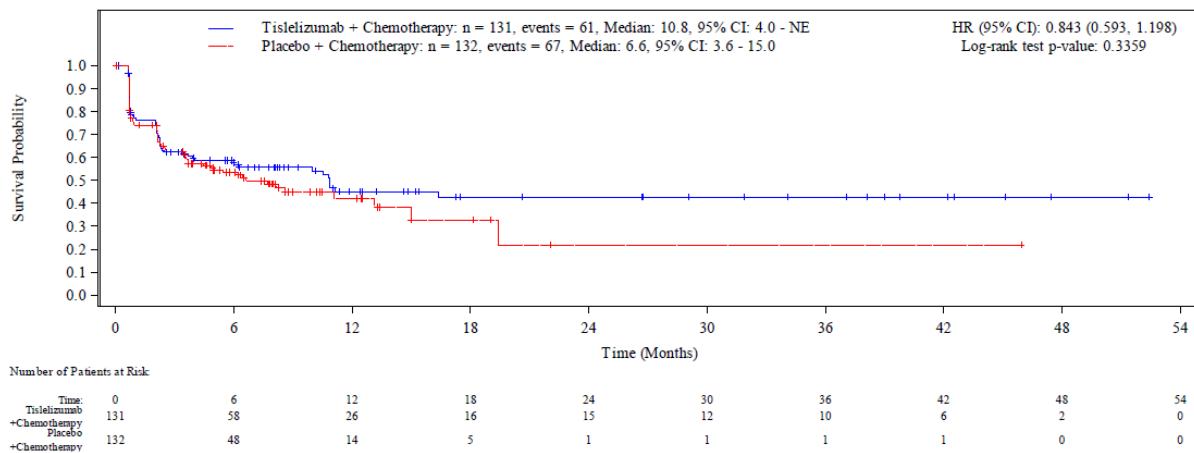


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

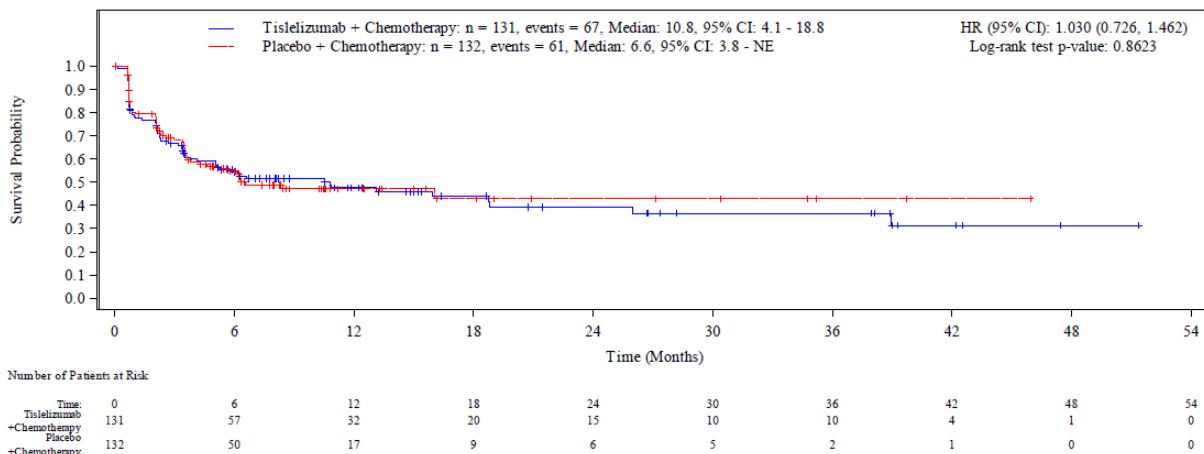


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt physische Funktion in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

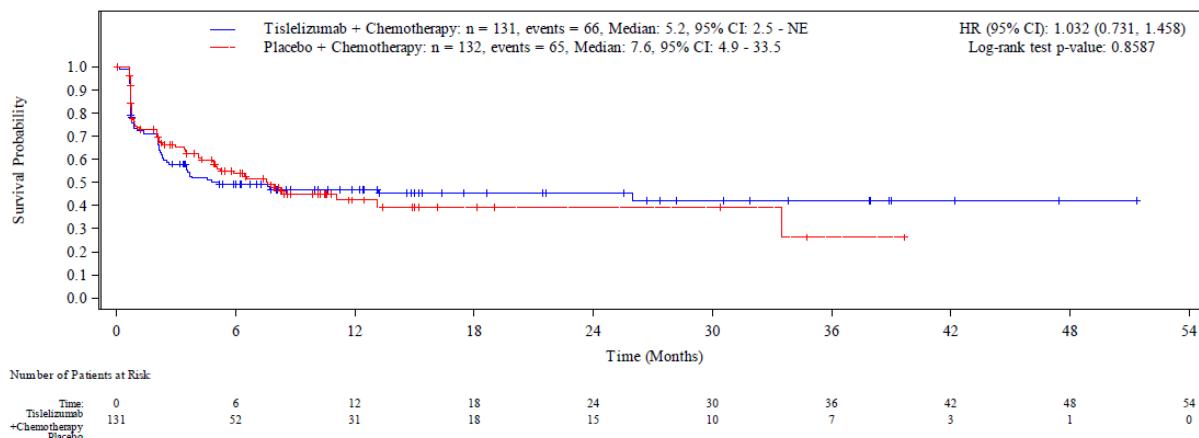


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

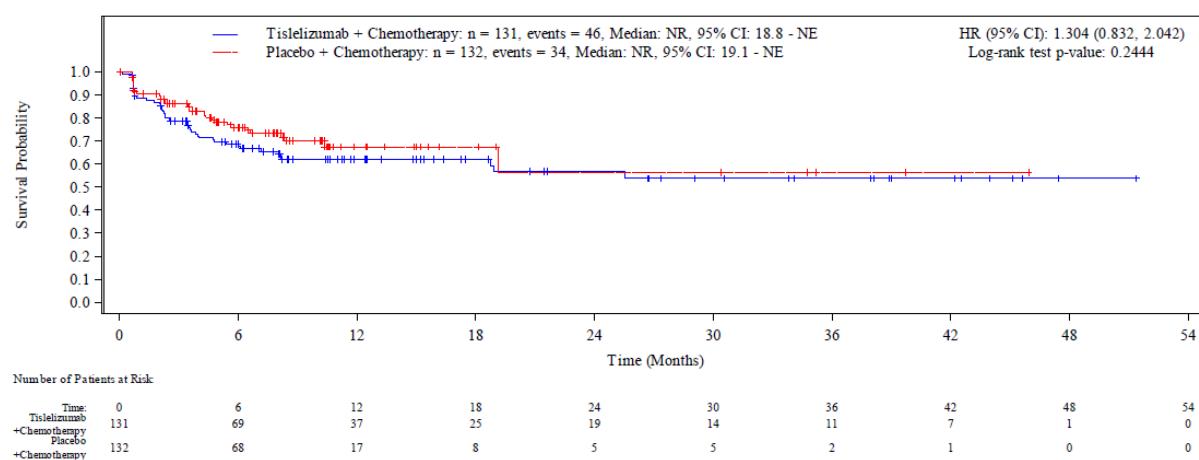


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

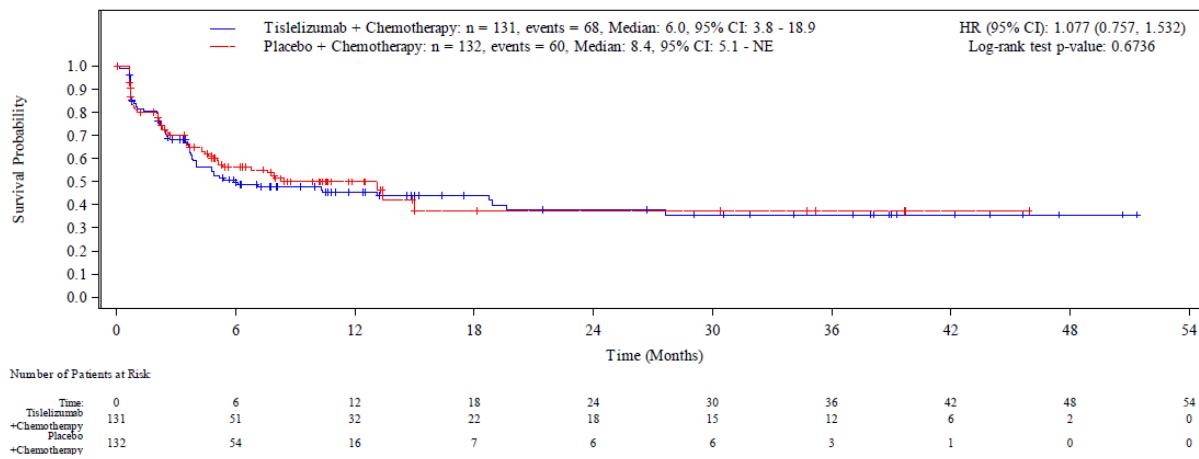


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

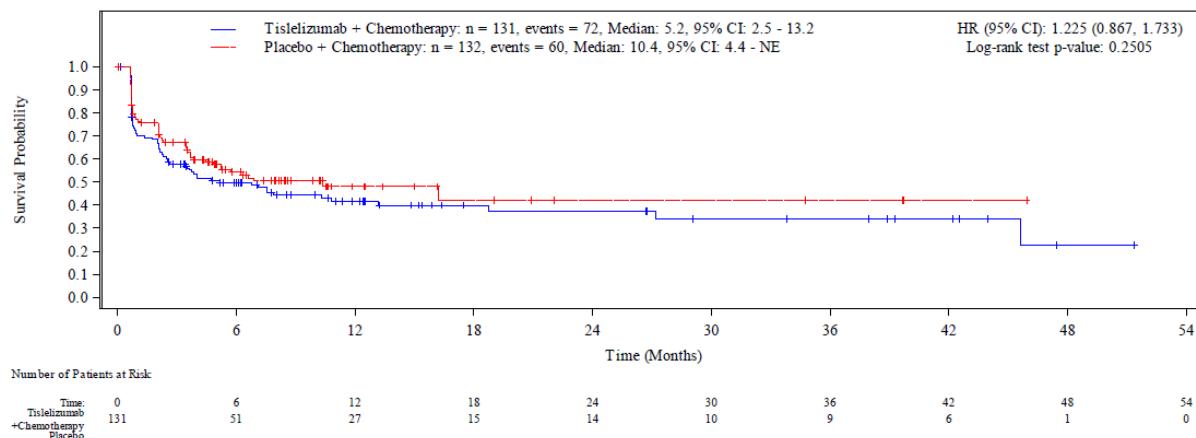


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

EORTC QLQ-H&N35

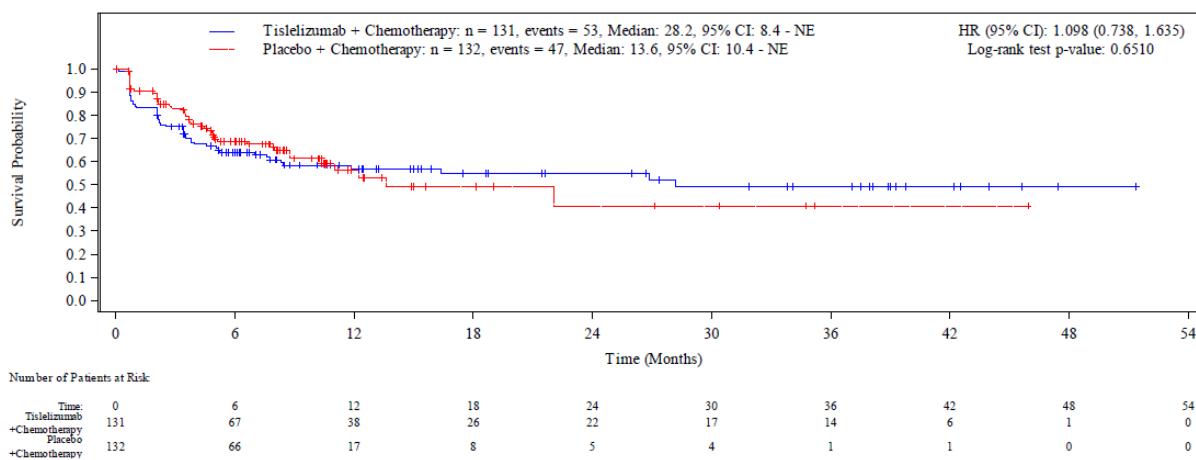


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Probleme beim Essen in der Öffentlichkeit in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

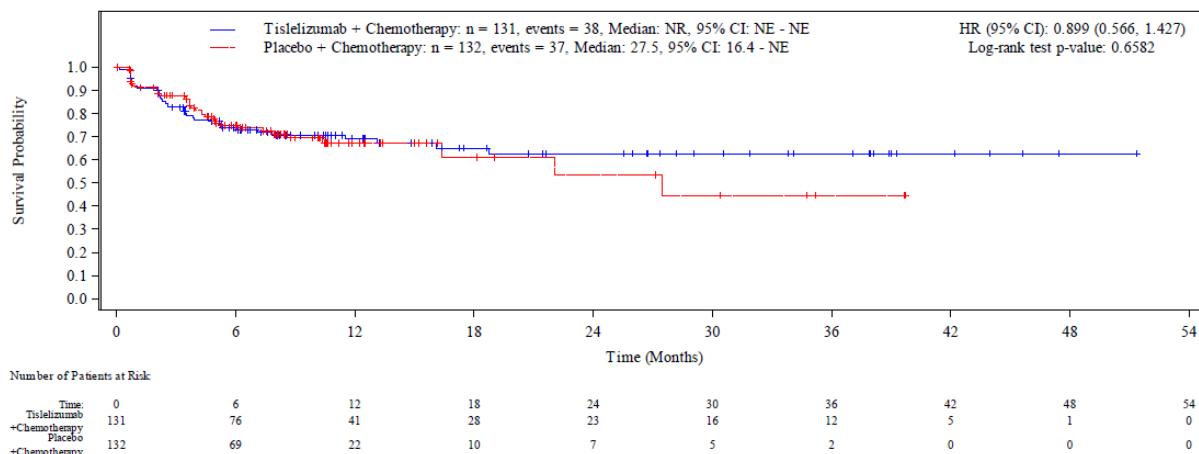


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Probleme mit Sozialkontakten in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

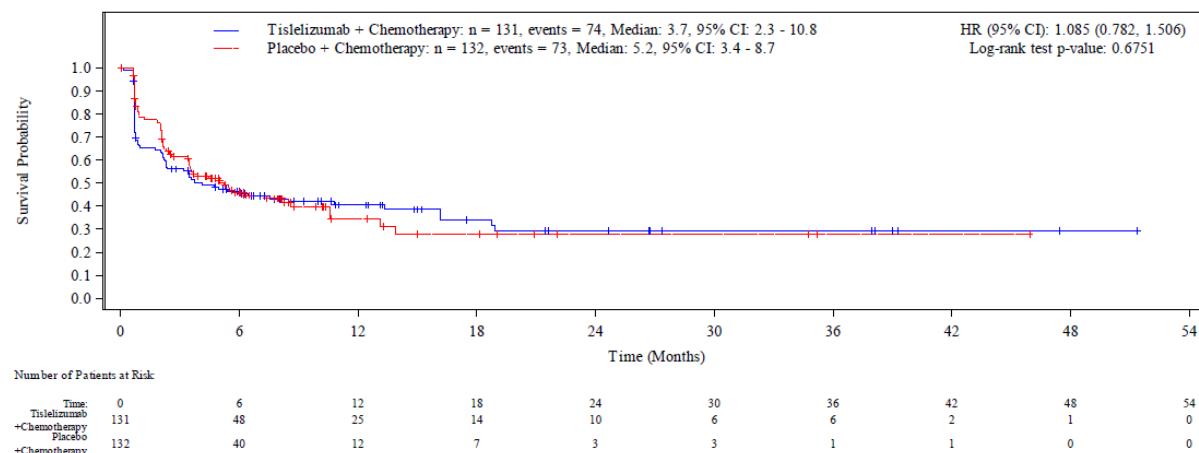


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt verminderte Sexualität in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

I Anhang B.4 Nebenwirkungen

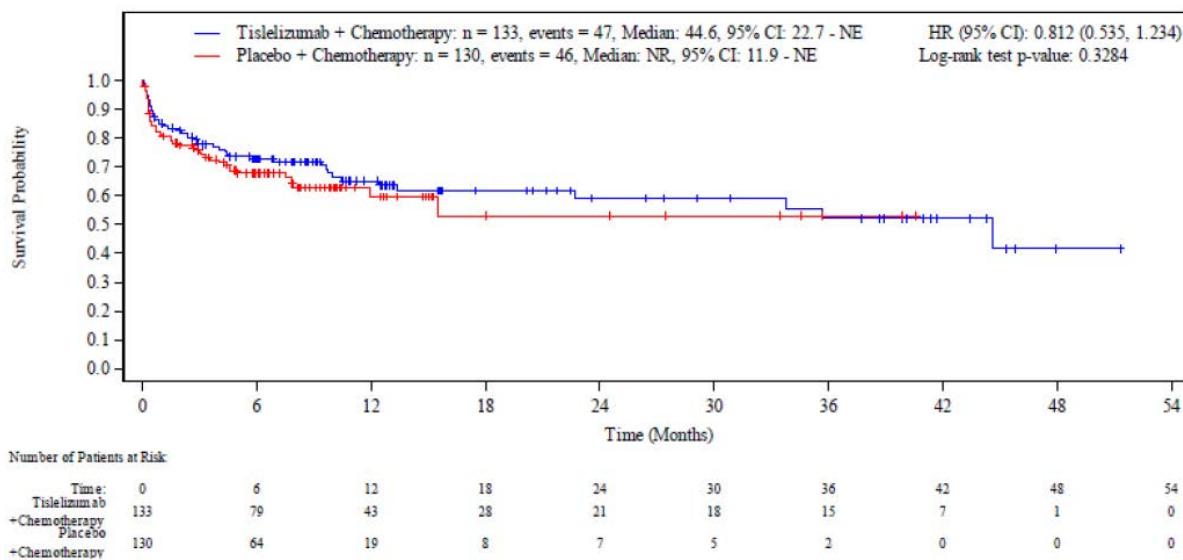


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUE in der Studie RATIONALE 309

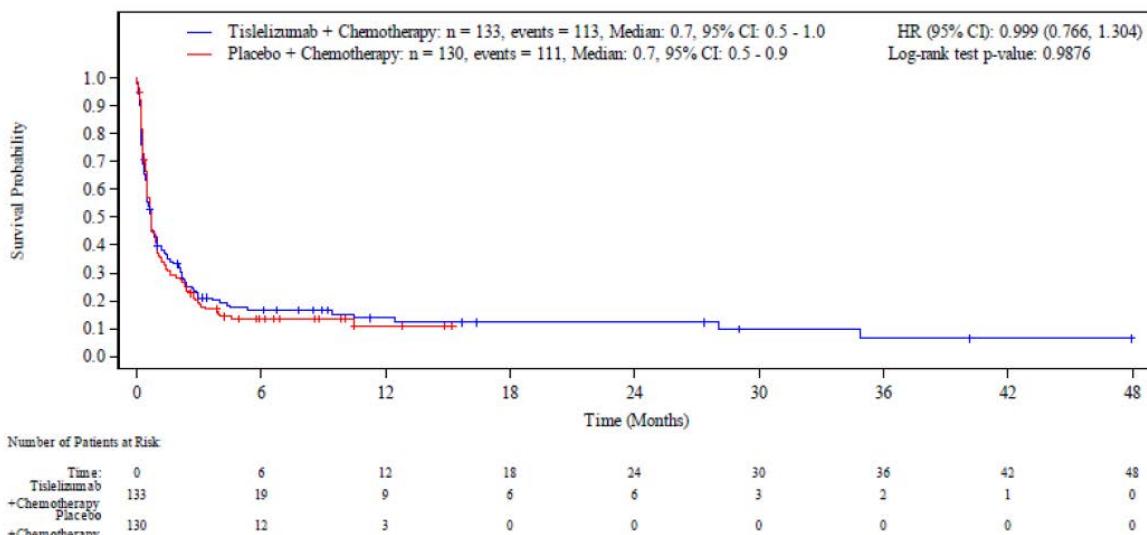


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs in der Studie RATIONALE 309

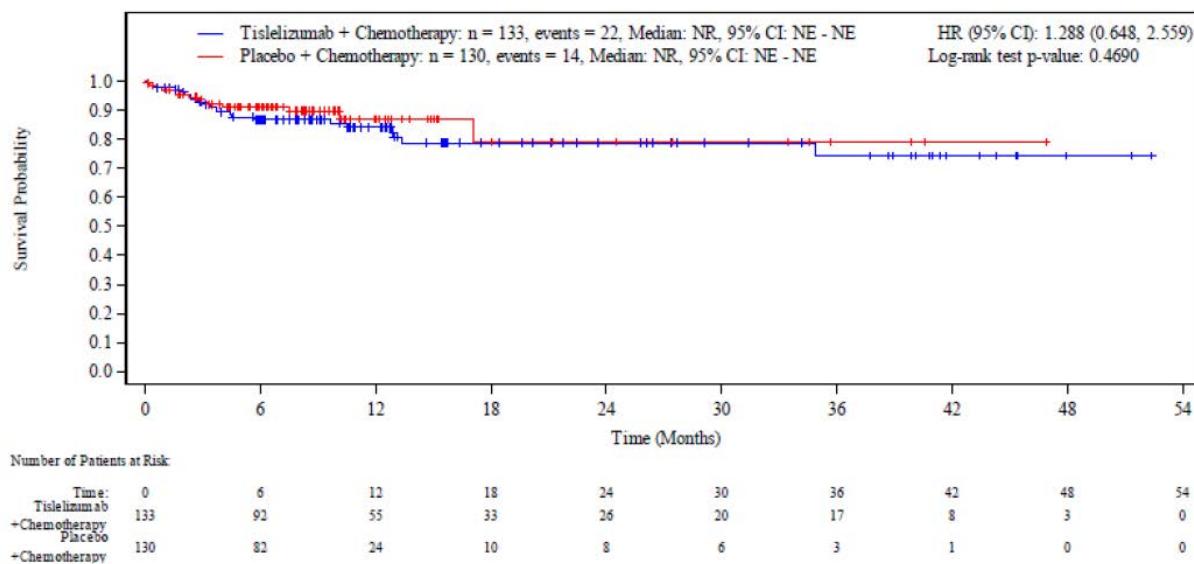


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs in der Studie RATIONALE 309

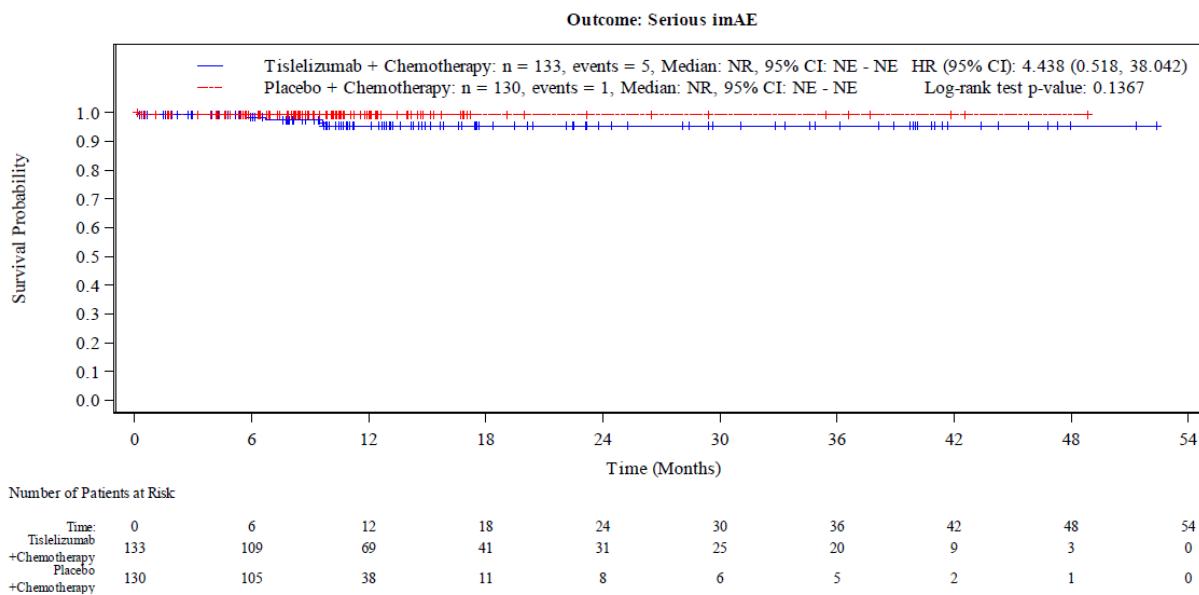


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte SUEs in der Studie RATIONALE 309

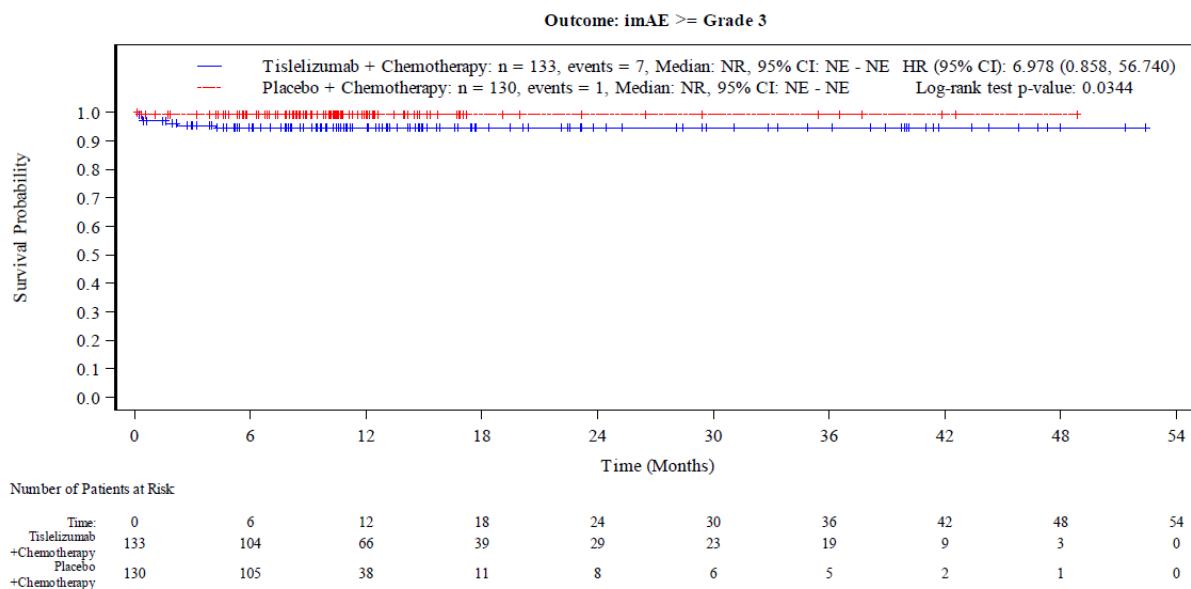


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt immunvermittelte schwere UEs in der Studie RATIONALE 309

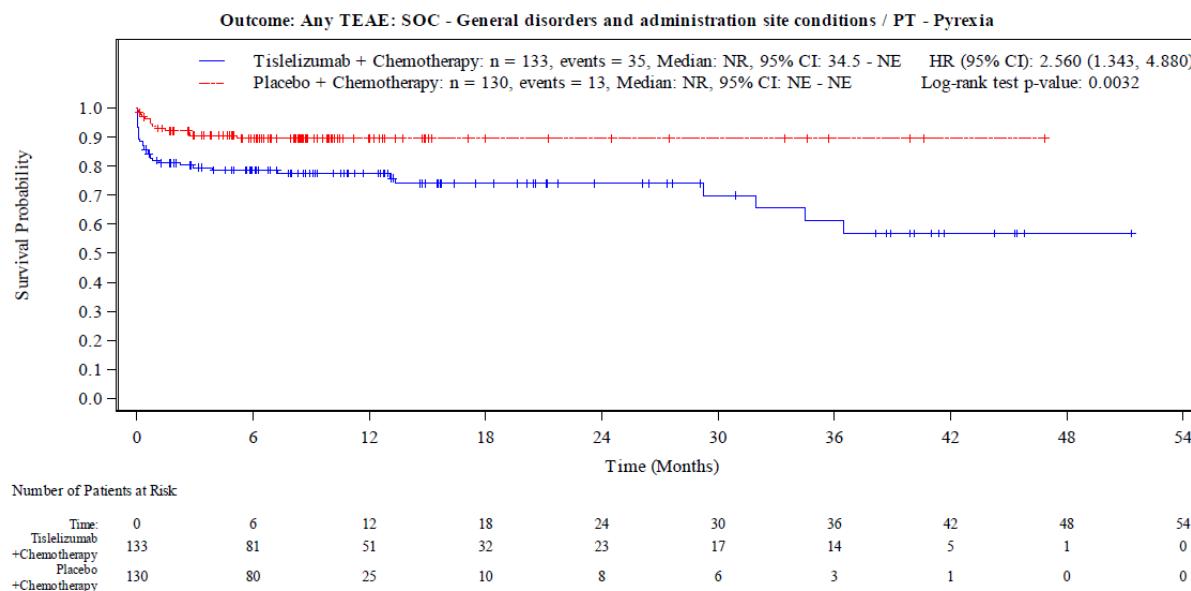


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fieber (UE, PT) in der Studie RATIONALE 309

I Anhang B.5 Subgruppenanalysen

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Outcome: Fatigue

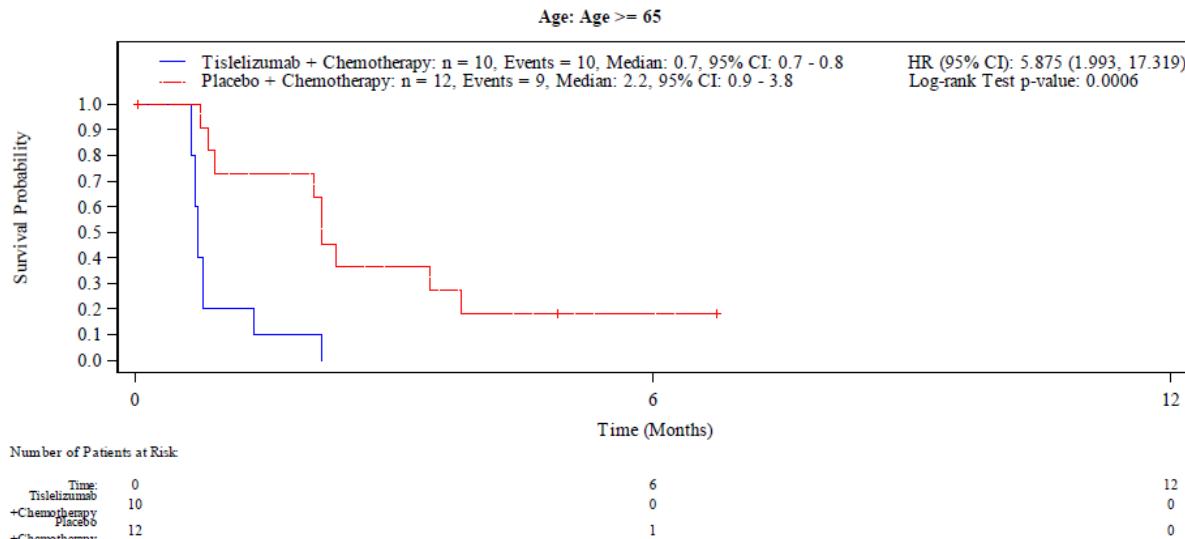


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Subgruppe ≥ 65 Jahre

Outcome: Fatigue

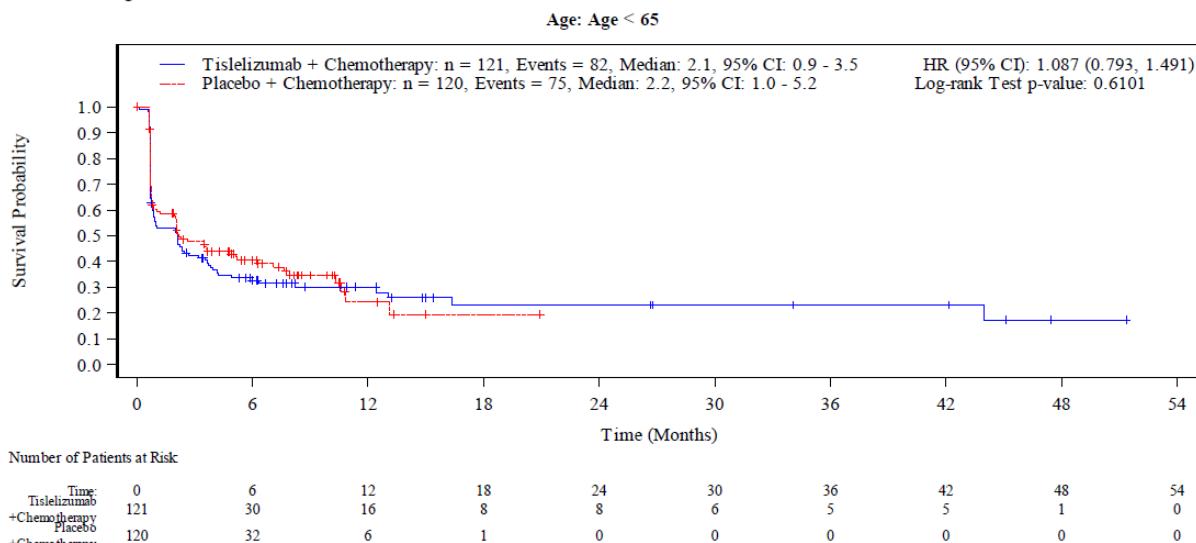


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Subgruppe < 65 Jahre

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-H&N35)

Outcome: Speech

Liver Metastases at Baseline: Yes

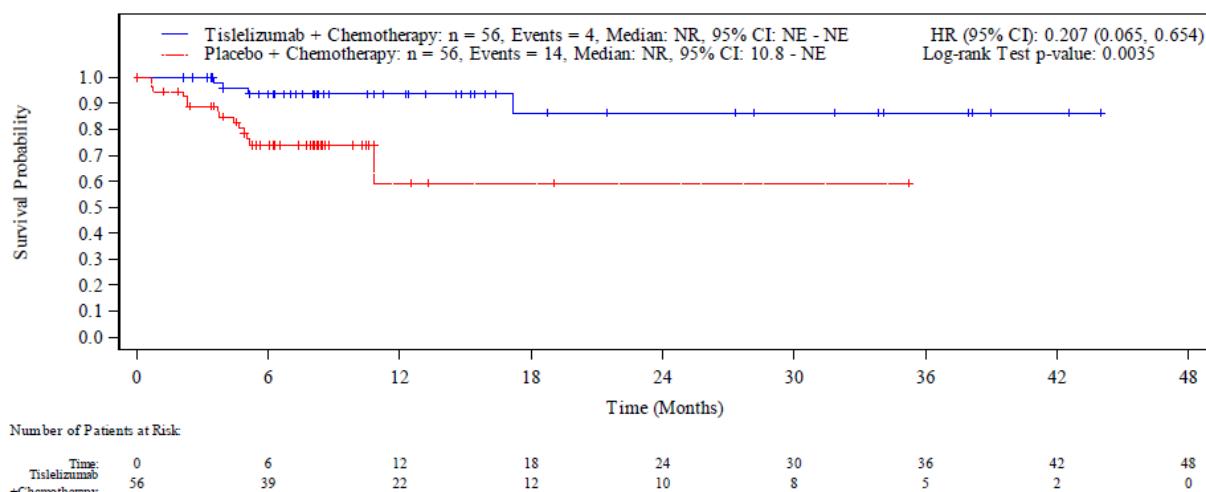


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Sprachprobleme in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Subgruppe Vorhandensein von Lebermetastasen: ja

Outcome: Speech

Liver Metastases at Baseline: No

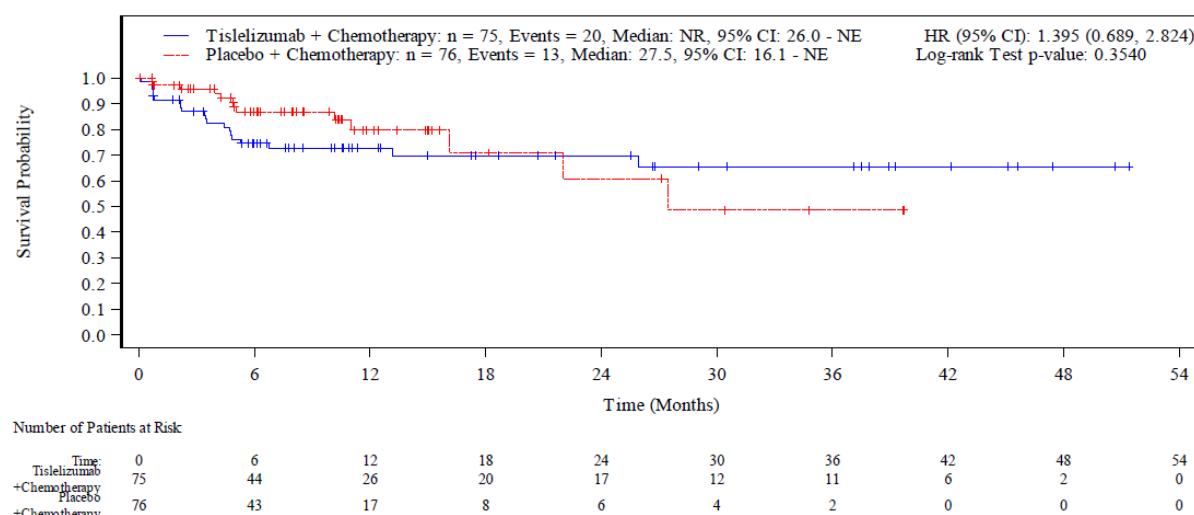


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Sprachprobleme in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Subgruppe Vorhandensein von Lebermetastasen: nein

Outcome: Felt III

Liver Metastases at Baseline: Yes

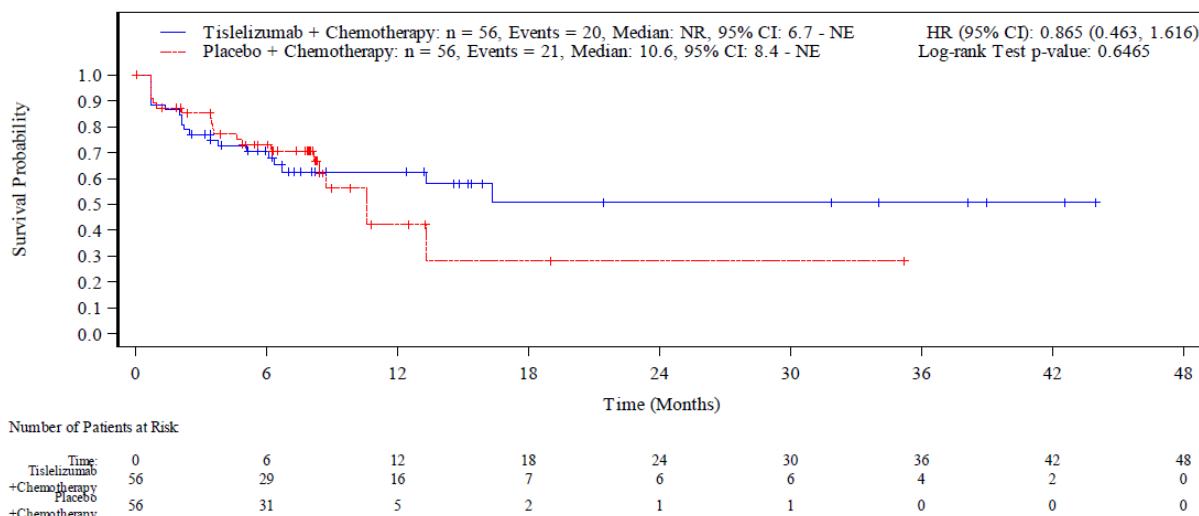


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Krankheitsgefühl in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Subgruppe Vorhandensein von Lebermetastasen: ja

Outcome: Felt III

Liver Metastases at Baseline: No

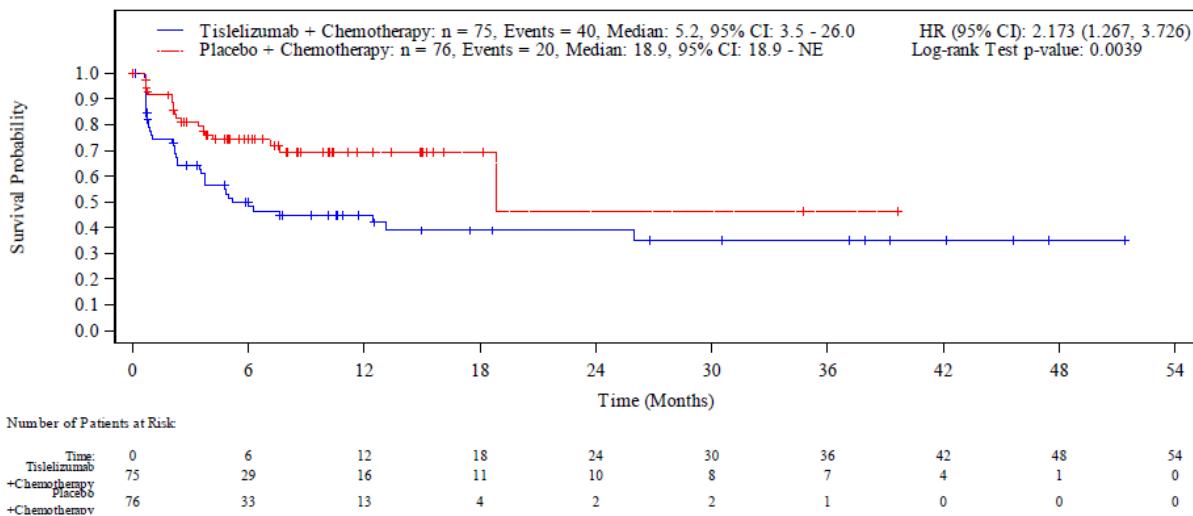


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Krankheitsgefühl in der Studie RATIONALE 309 (EORTC QLQ-H&N35, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Subgruppe Vorhandensein von Lebermetastasen: nein

Nebenwirkungen

Outcome: Any TEAE: SOC - General disorders and administration site conditions / PT - Pyrexia

Liver Metastases at Baseline: Yes

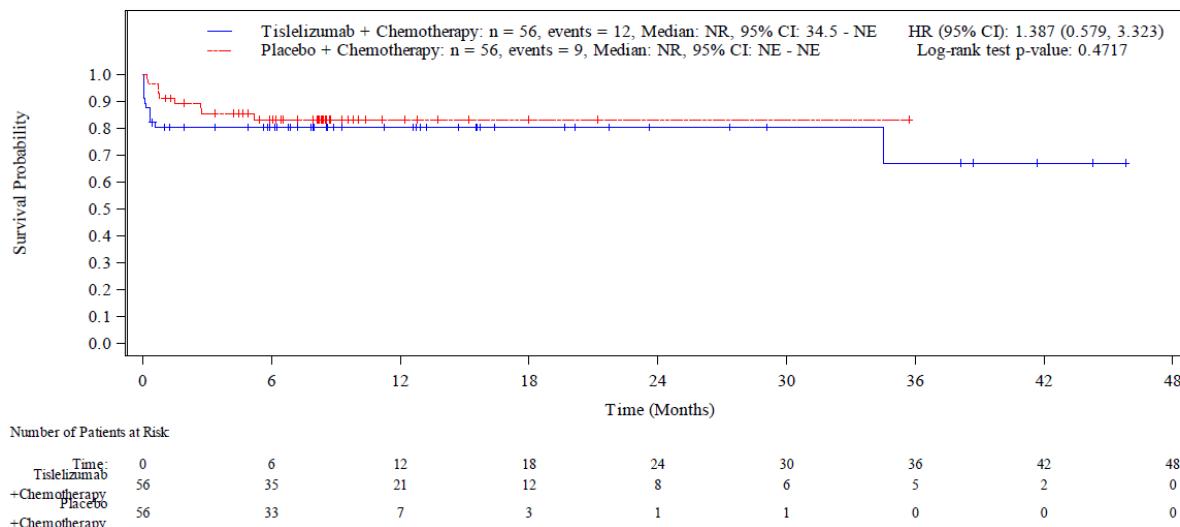


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fieber (PT, UE) in der Studie RATIONALE 309; Subgruppe Vorhandensein von Lebermetastasen: ja

Outcome: Any TEAE: SOC - General disorders and administration site conditions / PT - Pyrexia

Liver Metastases at Baseline: No

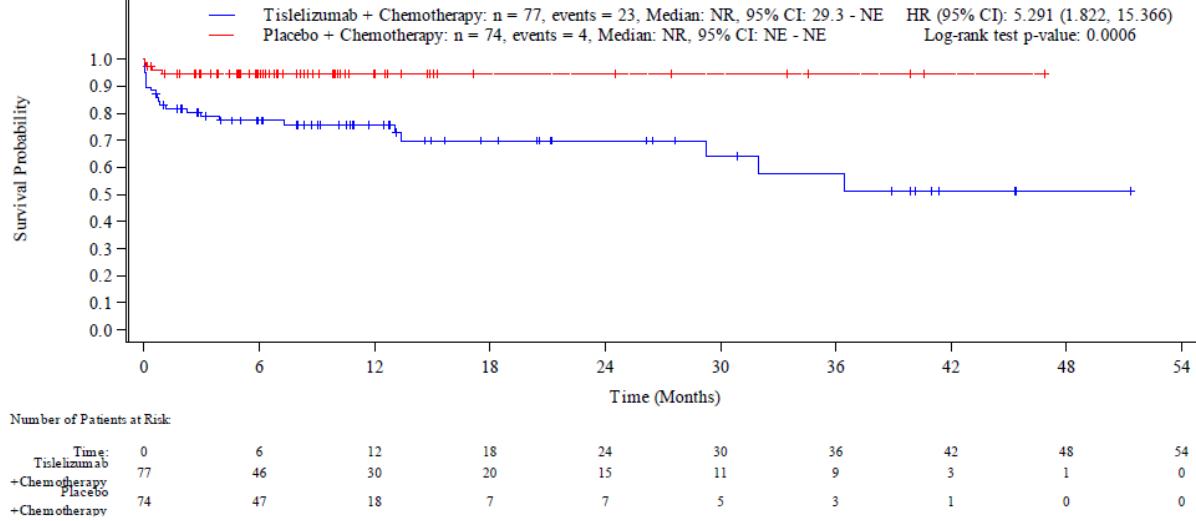


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fieber (PT, UE) in der Studie RATIONALE 309; Subgruppe Vorhandensein von Lebermetastasen: nein

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten der UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie immunvermittelten UEs, immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs und immunvermittelte UEs aller Schweregrade erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCS / PTs).

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin N = 133	Placebo + Gemcitabin + Cisplatin N = 130
RATIONALE 309		
Gesamtrate UEs	133 (100,0)	129 (99,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	120 (90,2)	122 (93,8)
Anämie	116 (87,2)	118 (90,8)
Leukopenie	46 (34,6)	45 (34,6)
Neutropenie	47 (35,3)	38 (29,2)
Thrombozytopenie	15 (11,3)	17 (13,1)
Herzerkrankungen	18 (13,5)	13 (10,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	18 (13,5)	20 (15,4)
Tinnitus	11 (8,3)	8 (6,2)
Endokrine Erkrankungen	45 (33,8)	21 (16,2)
Hypothyreose	41 (30,8)	20 (15,4)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
	Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin		Placebo + Gemcitabin + Cisplatin
	N = 133	N = 130	
Augenerkrankungen	15 (11,3)	5 (3,8)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	114 (85,7)	118 (90,8)	
Bauch aufgetrieben	18 (13,5)	15 (11,5)	
Abdominalschmerz	10 (7,5)	9 (6,9)	
Verstopfung	46 (34,6)	60 (46,2)	
Diarröh	21 (15,8)	14 (10,8)	
Mundtrockenheit	17 (12,8)	6 (4,6)	
Mundulzeration	10 (7,5)	3 (2,3)	
Übelkeit	78 (58,6)	94 (72,3)	
Erbrechen	55 (41,4)	69 (53,1)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	91 (68,4)	77 (59,2)	
Asthenie	13 (9,8)	11 (8,5)	
Fatigue	17 (12,8)	17 (13,1)	
Unwohlsein	29 (21,8)	31 (23,8)	
Fieber	35 (26,3)	13 (10,0)	
Leber- und Gallenerkrankungen	14 (10,5)	12 (9,2)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	62 (46,6)	35 (26,9)	
Pneumonie	12 (9,0)	7 (5,4)	
Infektion der oberen Atemwege	22 (16,5)	12 (9,2)	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (8,3)	7 (5,4)	
Untersuchungen	122 (91,7)	114 (87,7)	
Alanin-Aminotransferase erhöht	38 (28,6)	27 (20,8)	
Aspartat-Aminotransferase erhöht	39 (29,3)	31 (23,8)	
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	11 (8,3)	4 (3,1)	
Kreatinin im Blut erhöht	32 (24,1)	23 (17,7)	
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	13 (9,8)	8 (6,2)	
Lymphozytenzahl erniedrigt	19 (14,3)	24 (18,5)	
Neutrophilenzahl erniedrigt	82 (61,7)	77 (59,2)	
Thrombozytenzahl vermindert	72 (54,1)	80 (61,5)	
Gewicht erniedrigt	19 (14,3)	14 (10,8)	
Leukozytenzahl erniedrigt	82 (61,7)	82 (63,1)	

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin N = 133	Placebo + Gemcitabin + Cisplatin N = 130
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	115 (86,5)	106 (81,5)
Appetit vermindert	64 (48,1)	65 (50,0)
Hyperglykämie	12 (9,0)	6 (4,6)
Hyperurikämie	24 (18,0)	25 (19,2)
Hypoalbuminämie	22 (16,5)	29 (22,3)
Hyperkalzämie	25 (18,8)	17 (13,1)
Hypochlorämie	16 (12,0)	22 (16,9)
Hypokaliämie	30 (22,6)	30 (23,1)
Hypomagnesiämie	22 (16,5)	16 (12,3)
Hyponatriämie	41 (30,8)	37 (28,5)
Hipoproteinämie	12 (9,0)	7 (5,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	48 (36,1)	47 (36,2)
Arthralgie	18 (13,5)	17 (13,1)
Rückenschmerzen	23 (17,3)	18 (13,8)
Muskuläre Schwäche	10 (7,5)	5 (3,8)
Nackenschmerzen	5 (3,8)	10 (7,7)
Schmerz in einer Extremität	17 (12,8)	10 (7,7)
Erkrankungen des Nervensystems	54 (40,6)	49 (37,7)
Schwindelgefühl	23 (17,3)	19 (14,6)
Kopfschmerz	15 (11,3)	23 (17,7)
Hypoaesthesia	20 (15,0)	20 (15,4)
Psychiatrische Erkrankungen	17 (12,8)	20 (15,4)
Schlaflosigkeit	14 (10,5)	17 (13,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	21 (15,8)	11 (8,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	71 (53,4)	44 (33,8)
Husten	29 (21,8)	13 (10,0)
Epistaxis	9 (6,8)	12 (9,2)
Schluckauf	17 (12,8)	10 (7,7)
Schmerzen im Oropharynx	12 (9,0)	10 (7,7)
Husten mit Auswurf	22 (16,5)	10 (7,7)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin N = 133	Placebo + Gemcitabin + Cisplatin N = 130
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	61 (45,9)	53 (40,8)
Alopezie	10 (7,5)	11 (8,5)
Pruritus	29 (21,8)	18 (13,8)
Ausschlag	34 (25,6)	29 (22,3)
Gefäßerkrankungen	21 (15,8)	18 (13,8)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 22: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin N = 133	Placebo + Gemcitabin + Cisplatin N = 130
RATIONALE 309		
Gesamtrate SUEs	47 (35,3)	46 (35,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	11 (8,3)	12 (9,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (11,3)	6 (4,6)
Untersuchungen	12 (9,0)	20 (15,4)
Thrombozytenzahl vermindert	9 (6,8)	14 (10,8)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 23: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin N = 133	Placebo + Gemcitabin + Cisplatin N = 130
	RATIONALE 309	
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	113 (85,0)	111 (85,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	63 (47,4)	63 (48,5)
Anämie	41 (30,8)	43 (33,1)
Leukopenie	29 (21,8)	20 (15,4)
Neutropenie	30 (22,6)	23 (17,7)
Thrombozytopenie	6 (4,5)	10 (7,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (6,0)	4 (3,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (11,3)	9 (6,9)
Untersuchungen	69 (51,9)	75 (57,7)
Lymphozytenzahl erniedrigt	14 (10,5)	18 (13,8)
Neutrophilenzahl erniedrigt	39 (29,3)	49 (37,7)
Thrombozytenzahl vermindert	27 (20,3)	33 (25,4)
Leukozytenzahl erniedrigt	40 (30,1)	51 (39,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	22 (16,5)	14 (10,8)
Hypokaliämie	7 (5,3)	8 (6,2)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (5,3)	5 (3,8)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 24: Immunvermittelte UEs – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie Kategorie ^a PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin N = 133	Placebo + Gemcitabin + Cisplatin N = 130
	RATIONALE 309	
Gesamtrate immunvermittelter UEs	75 (56,4)	56 (43,1)
Immune-mediated colitis	1 (0,8)	0 (0)
Colitis	1 (0,8)	0 (0)
Immune-mediated endocrinopathies (hyperthyroidism)	7 (5,3)	1 (0,8)
Hyperthyroidism	5 (3,8)	1 (0,8)
Thyroxine free increased	3 (2,3)	0 (0)
Immune-mediated endocrinopathies (hypophysitis)	1 (0,8)	0 (0)
Central hypothyroidism	1 (0,8)	0 (0)
Immune-mediated endocrinopathies (hypothyroidism)	42 (31,6)	22 (16,9)
Hypothyroidism	41 (30,8)	20 (15,4)
Thyroxine free decreased	3 (2,3)	2 (1,5)
Tri-iodothyronine free decreased	1 (0,8)	0 (0)
Immune-mediated hepatitis	1 (0,8)	5 (3,8)
Drug-induced liver injury	1 (0,8)	4 (3,1)
Hepatitis	0 (0)	1 (0,8)
Immune-mediated myocarditis / pericarditis	2 (1,5)	0 (0)
Myocarditis	2 (1,5)	0 (0)
Immune-mediated myositis / rhabdomyolysis	2 (1,5)	2 (1,5)
Myositis	2 (1,5)	2 (1,5)
Immune-mediated pneumonitis	3 (2,3)	0 (0)
Interstitial lung disease	1 (0,8)	0 (0)
Pneumonitis	2 (1,5)	0 (0)
Immune-mediated skin adverse reaction	41 (30,8)	38 (29,2)
Cutaneous sarcoidosis	1 (0,8)	0 (0)
Dermatitis	1 (0,8)	2 (1,5)
Dermatitis allergic	3 (2,3)	1 (0,8)
Eczema	1 (0,8)	1 (0,8)
Leukoderma	1 (0,8)	0 (0)
Rash	34 (25,6)	30 (23,1)
Rash maculo-papular	4 (3,0)	4 (3,1)
Vitiligo	1 (0,8)	0 (0)
Other immune-mediated reactions (musculoskeletal)	1 (0,8)	1 (0,8)
Arthritis	1 (0,8)	1 (0,8)

Tabelle 24: Immunvermittelte UEs – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
	Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin		Placebo + Gemcitabin + Cisplatin
	N = 133	N = 130	
a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung gemäß präspezifizierter PT-Sammlungen des pU ohne die Anwendung weiterer Kriterien.			
b. MedDRA-Version 26.0			
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis			

Tabelle 25: Immunvermittelte SUEs – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		
	Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin		Placebo + Gemcitabin + Cisplatin
	N = 133	N = 130	
RATIONALE 309			
Gesamtrate immunvermittelter SUEs			
Immune-mediated hepatitis	0 (0,0)	1 (0,8)	
Drug-induced liver injury	0 (0,0)	1 (0,8)	
Immune-mediated myocarditis / pericarditis	1 (0,8)	0 (0,0)	
Myocarditis	1 (0,8)	0 (0,0)	
Immune-mediated myositis / rhabdomyolysis	1 (0,8)	0 (0,0)	
Myositis	1 (0,8)	0 (0,0)	
Immune-mediated pneumonitis	2 (1,5)	0 (0,0)	
Interstitial lung disease	1 (0,8)	0 (0,0)	
Pneumonitis	1 (0,8)	0 (0,0)	
Immune-mediated skin adverse reaction	1 (0,8)	0 (0,0)	
Rash	1 (0,8)	0 (0,0)	
a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung gemäß präspezifizierter PT-Sammlungen des pU ohne die Anwendung weiterer Kriterien.			
b. MedDRA-Version 26.0; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus dem Dossier übernommen			
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis			

Tabelle 26: Schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich:
Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin N = 133	Placebo + Gemcitabin + Cisplatin N = 130
RATIONALE 309		
Gesamtrate schwere immunvermittelte UEs		
Immune-mediated endocrinopathies (hypothyroidism)	1 (0,8)	0 (0)
Hypothyroidism	1 (0,8)	0 (0)
Immune-mediated hepatitis	0 (0)	1 (0,8)
Drug-induced liver injury	0 (0)	1 (0,8)
Immune-mediated skin adverse reaction	6 (4,5)	0 (0)
Dermatitis allergic	1 (0,8)	0 (0)
Rash	5 (3,8)	0 (0)

a. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung gemäß präspezifizierter PT-Sammlungen des pU ohne die Anwendung weiterer Kriterien.
b. MedDRA-Version 26.0; PT-Schreibweise ohne Anpassung aus dem Dossier übernommen

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin N = 133	Placebo + Gemcitabin + Cisplatin N = 130
	RATIONALE 309	
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	22 (16,5)	14 (10,8)
Untersuchungen	6 (4,5)	4 (3,1)
Neutrophilenzahl erniedrigt	2 (1,5)	1 (0,8)
Thrombozytenzahl vermindert	2 (1,5)	2 (1,5)
Leukozytenzahl erniedrigt	2 (1,5)	1 (0,8)
Kreatinin im Blut erhöht	1 (0,8)	1 (0,8)
Blutharnstoff erhöht	1 (0,8)	0 (0)
Eosinophilenzahl erniedrigt	1 (0,8)	0 (0)
Glomeruläre Filtrationsrate erniedrigt	1 (0,8)	0 (0)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	0 (0)	1 (0,8)
Troponin erhöht	0 (0)	1 (0,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (3,0)	1 (0,8)
Erysipel	1 (0,8)	0 (0)
Otitis media	1 (0,8)	0 (0)
Pneumonie	1 (0,8)	1 (0,8)
Aspirationspneumonie	1 (0,8)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (2,3)	2 (1,5)
Leukopenie	2 (1,5)	1 (0,8)
Thrombozytopenie	2 (1,5)	1 (0,8)
Neutropenie	1 (0,8)	1 (0,8)
Anämie	0 (0)	1 (0,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (2,3)	2 (1,5)
Unfalltod	1 (0,8)	0 (0)
Generalisiertes Ödem	1 (0,8)	0 (0)
Fieber	1 (0,8)	0 (0)
Tod	0 (0)	1 (0,8)
Fatigue	0 (0)	1 (0,8)
Herzerkrankungen	2 (1,5)	2 (1,5)
Myokarditis	2 (1,5)	0 (0)
Arrhythmie	0 (0)	1 (0,8)
Sinusbradykardie	0 (0)	1 (0,8)

Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin vs. Placebo + Gemcitabin + Cisplatin (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin N = 133	Placebo + Gemcitabin + Cisplatin N = 130
Erkrankungen des Nervensystems	2 (1,5)	1 (0,8)
Getrübter Bewusstseinszustand	1 (0,8)	0 (0)
Migräne	1 (0,8)	0 (0)
Rückenmarkskompression	0 (0)	1 (0,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (1,5)	1 (0,8)
Hypoxie	1 (0,8)	0 (0)
Interstitielle Lungenerkrankung	1 (0,8)	0 (0)
Oropharyngeale Fistel	0 (0)	1 (0,8)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (0,8)	0 (0)
Taubheit	1 (0,8)	0 (0)
Tinnitus	1 (0,8)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	1 (0,8)	0 (0)
Arthritis	1 (0,8)	0 (0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,8)	0 (0)
Myelodysplastisches Syndrom	1 (0,8)	0 (0)
Erkrankungen der Niere und Harnwege	0 (0)	1 (0,8)
Nierenversagen	0 (0)	1 (0,8)

a. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

Die empfohlene Dosis von Tevimbra® beträgt 200 mg, verabreicht als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen, in Kombination mit einer Chemotherapie. Die Patienten sollen mit Tevimbra® bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität behandelt werden. Es wird keine Dosisreduzierung von Tevimbra® als Monotherapie oder in der Kombinationstherapie empfohlen. Beim Auftreten bestimmter immunvermittelter Nebenwirkungen, soll Tevimbra® ausgesetzt oder abgesetzt werden (Tabelle 1-13).

Tabelle 1-13: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für Tevimbra®

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad¹	Behandlungsmodifikation für Tevimbra®
<i>Pneumonitis</i>	<i>Grad 2</i>	<i>Aussetzen^{2,3}</i>
	<i>Wiederkehrender Grad 2; Grad 3 oder 4</i>	<i>Dauerhaft absetzen³</i>
<i>Hepatitis</i>	<i>ALT oder AST > 3 bis 8 x ULN oder Gesamtbilirubin > 1,5 bis 3 x ULN</i>	<i>Aussetzen^{2,3}</i>
	<i>ALT oder AST > 8 x ULN oder Gesamtbilirubin > 3 x ULN</i>	<i>Dauerhaft absetzen³</i>
<i>Ausschlag</i>	<i>Grad 3</i>	<i>Aussetzen^{2,3}</i>
	<i>Grad 4</i>	<i>Dauerhaft absetzen³</i>
<i>Schwere kutane Nebenwirkungen (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs)</i>	<i>Vermutete SCARs, einschließlich SJS oder TEN</i>	<i>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.</i>
	<i>Bestätigte SCARs, einschließlich SJS oder TEN</i>	<i>Dauerhaft absetzen</i>
<i>Kolitis</i>	<i>Grad 2 oder 3</i>	<i>Aussetzen^{2,3}</i>
	<i>Wiederkehrender Grad 3; Grad 4</i>	<i>Dauerhaft absetzen³</i>
<i>Myositis/Rhabdomyolyse</i>	<i>Grad 2 oder 3</i>	<i>Aussetzen^{2,3}</i>
	<i>Wiederkehrender Grad 3; Grad 4</i>	<i>Dauerhaft absetzen³</i>
<i>Hypothyreose</i>	<i>Grad 2, 3 oder 4</i>	<i>Eine Hypothyreose kann ohne Behandlungsunterbrechung mit einer Substitutionstherapie behandelt werden.</i>

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad¹	Behandlungsmodifikation für Tevimbra®
Hyperthyreose	Grad 3 oder 4	<p><i>Aussetzen²</i></p> <p><i>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.</i></p>
Nebenniereninsuffizienz	Grad 2	<p><i>Erwägen Sie, die Behandlung so lange auszusetzen, bis sie durch eine HRT kontrolliert wird.</i></p>
	Grad 3 oder 4	<p><i>Aussetzen³</i></p> <p><i>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</i></p>
Hypophysitis	Grad 2	<p><i>Erwägen Sie, die Behandlung so lange auszusetzen, bis sie durch eine HRT kontrolliert wird.</i></p>
	Grad 3 oder 4	<p><i>Aussetzen^{2,3}</i></p> <p><i>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</i></p>
Diabetes mellitus Typ 1	Diabetes mellitus Typ 1 mit Hyperglykämie Grad ≥ 3 (Glukose $> 250 \text{ mg/dl}$ oder $> 13,9 \text{ mmol/l}$) oder mit Ketoazidose assoziiert	<p><i>Aussetzen</i></p> <p><i>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.</i></p>
Nephritis mit Nierenfunktionsstörung	Grad 2 (Kreatinin $> 1,5$ bis $3 \times$ Baseline oder $> 1,5$ bis $3 \times$ ULN)	<i>Aussetzen^{2,3}</i>

Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad¹	Behandlungsmodifikation für Tevimbra®
	<i>Grad 3 (Kreatinin > 3 x Baseline oder > 3 bis 6 x ULN) oder Grad 4 (Kreatinin > 6 x ULN)</i>	<i>Dauerhaft absetzen³</i>
Myokarditis	Grad 2, 3 oder 4	Dauerhaft absetzen³
Neurologische Toxizitäten	Grad 2	Aussetzen^{2,3}
	Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen³
Pankreatitis	<i>Pankreatitis des Grades 3 oder erhöhte Serumamylase- oder Lipasewerte des Grades 3 oder 4 (> 2 x ULN)</i>	Aussetzen^{2,3}
	Grad 4	Dauerhaft absetzen³
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 3	Aussetzen^{2,3}
	Wiederkehrender Grad 3; Grad 4	Dauerhaft absetzen³
Andere Nebenwirkungen		
<i>Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion</i>	Grad 1	<i>Erwägen Sie eine Prämedikation zur Prophylaxe von nach-folgenden Infusionsreaktionen. Verlangsamen Sie die Infusionsgeschwindigkeit um 50 %.</i>
	Grad 2	<i>Unterbrechen Sie die Infusion. Bei vollständigem Abklingen oder Rückgang auf Grad 1 die Infusion wieder fortsetzen und die Infusionsgeschwindigkeit um 50 % verringern.</i>
	Grad 3 oder 4	Dauerhaft absetzen
<p><i>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)</i></p>		
<p>¹ Die Schweregrade der Toxizität entsprechen den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0 (NCI-CTCAE v4.0). Der Grad der Hypophysitis entspricht NCI-CTCAE v5.0.</p>		
<p>² Wiederaufnahme bei Patienten mit vollständigem oder teilweisem Abklingen (Grad 0 bis 1) nach Ausschleichen des Kortikosteroids über mindestens einen Monat. Dauerhaft absetzen, wenn innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Kortikosteroidgabe kein vollständiges oder teilweises Abklingen erreicht wird oder Prednison innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Kortikosteroidgabe nicht auf ≤ 10 mg/Tag (oder ein Äquivalent) reduziert werden kann.</p>		
<p>³ Empfohlen wird eine Anfangsdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder ein Äquivalent, gefolgt von einem stufenweisen Ausschleichen auf ≤ 10 mg/Tag (oder ein Äquivalent) über mindestens einen Monat, außer bei Pneumonitis, wo eine Anfangsdosis von 2 bis 4 mg/kg/Tag empfohlen wird.</p>		
<p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tevimbra® bei Patienten unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Für Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren, Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung und Patienten mit leichter oder mittelschwerer

Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder schwerer Leberfunktionsstörung vorliegenden Daten sind zu begrenzt, um Dosierungsempfehlungen für diese Populationen abzugeben.

Tevimbra® ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt und muss ausschließlich als Infusion verabreicht werden. Hierbei muss die erste Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht werden. Wenn dies gut vertragen wird, können die nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht werden. Andere Arzneimittel dürfen nicht gemischt oder gemeinsam über dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.

Während der Behandlung mit Tislelizumab wurden immunvermittelte Nebenwirkungen, auch mehrere Körpersysteme gleichzeitig betreffend, einschließlich tödlicher Fälle, berichtet. Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Abklärung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen, einschließlich Infektionen, sichergestellt werden. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung sollte Tislelizumab ausgesetzt und Kortikosteroide verabreicht werden. Die Patienten sollten entsprechend aller möglich auftretenden Nebenwirkungen überwacht werden.

Bei Patienten, die Tislelizumab erhielten, wurde auch über das Auftreten einer hämophagozytischen Lymphohistiozytose (HLH) berichtet. Im Falle eines Verdachts auf HLH sollte die Behandlung mit Tislelizumab sofort pausiert werden, um eine gründliche diagnostische Abklärung zu ermöglichen. Wird die Diagnose HLH bestätigt, ist die Therapie mit Tislelizumab dauerhaft einzustellen, und es sollte unverzüglich eine geeignete Behandlung für HLH eingeleitet werden.

Es wurden keine formellen pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Da monoklonale Antikörper nicht durch Cytochrom-P450-Enzyme (CYP) oder andere arzneimittelabbauende Enzyme metabolisiert werden, ist nicht zu erwarten, dass die Hemmung oder Induktion dieser Enzyme durch gleichzeitig verabreichte Arzneimittel die Pharmakokinetik von Tislelizumab beeinflusst.

Die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden und anderen Immunsuppressiva vor Beginn der Behandlung mit Tislelizumab soll mit Ausnahme von physiologischen Dosen systemischer Kortikosteroide (10 mg/Tag Prednison oder ein Äquivalent) aufgrund ihrer potenziellen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität und Wirksamkeit vermieden werden. Systemische Kortikosteroide und andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Behandlung mit Tislelizumab eingesetzt werden, um immunvermittelte Nebenwirkungen zu behandeln.

Tislelizumab darf bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine

Behandlung mit Tislelizumab aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist. Frauen im gebärfähigen Alter sollen während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Gabe von Tislelizumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (Methoden mit weniger als 1 % Versagensrate). Tislelizumab darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Tislelizumab aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Wegen des Potenzials für schwerwiegende Nebenwirkungen bei gestillten Neugeborenen/Kindern durch Tevimbra® soll Frauen geraten werden, während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Gabe von Tevimbra® nicht zu stillen.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.11
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3).II.12	II.12
II 2.1 Behandlungsdauer	II.12
II 2.2 Verbrauch.....	II.12
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.13
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.13
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.14
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.15
II 2.7 Versorgungsanteile	II.16
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 B, Abschnitt 3.6)	II.17
II 4 Literatur.....	II.18

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.11
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.15

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1 Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IMRT	intensitätsmodulierte Radiotherapie
KOF	Körperoberfläche
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NPC	nasopharyngeal Carcinoma (Nasopharynxkarzinom)
PD-1	Programmed Cell Death-Protein 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten beim Robert Koch-Institut

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das Nasopharynxkarzinom (NPC) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Tislelizumab [1]. Demnach wird Tislelizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im neu zugelassenen Anwendungsgebiet zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC angewendet.

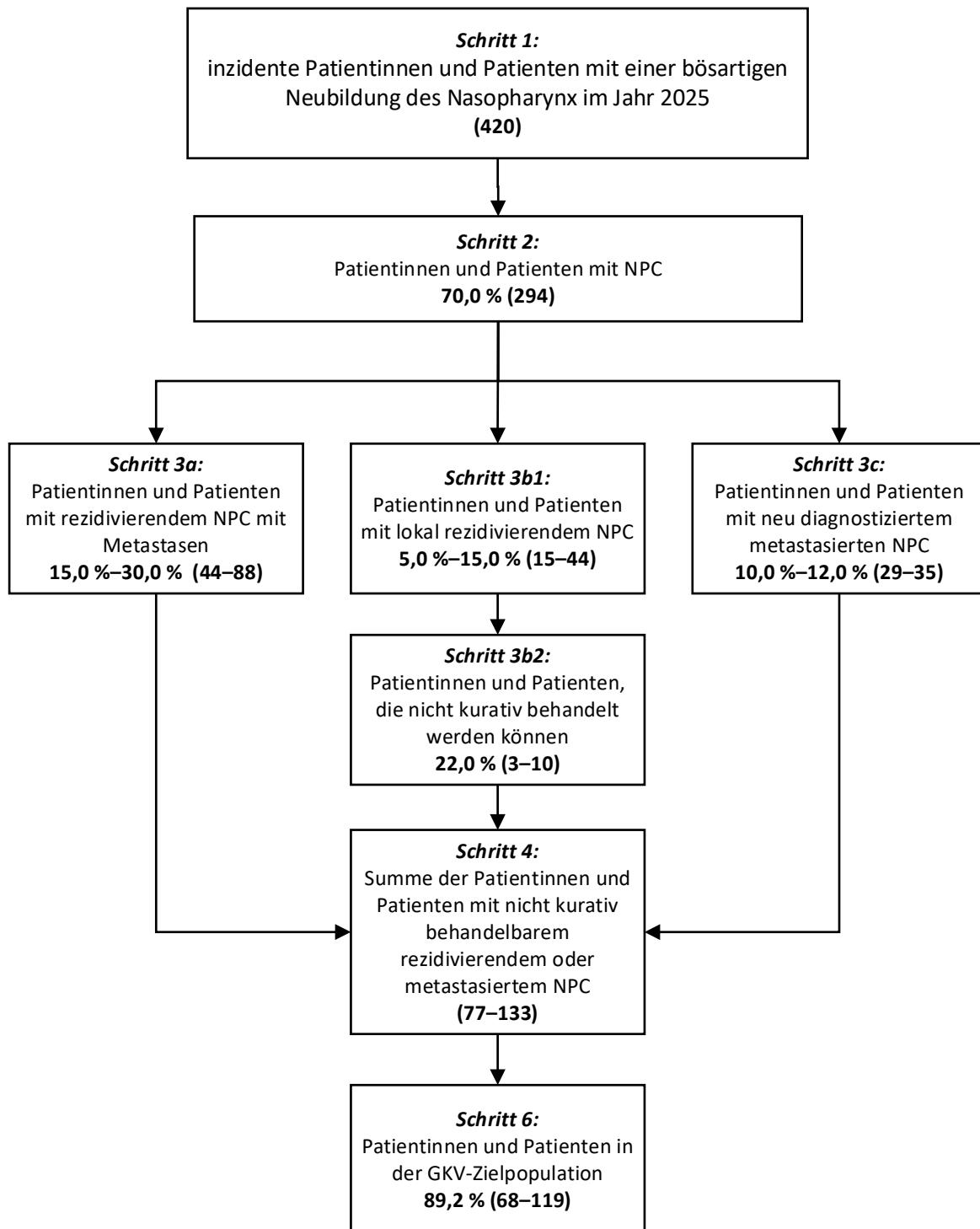
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass das NPC eine in Deutschland und Europa seltene Erkrankung sei, die bei ihrer Diagnostizierung sich meist in einem fortgeschrittenen Stadium befinde und daher mit einem hohen Leidensdruck für die Betroffenen einhergehe und in der Mehrheit der Fälle Rezidive oder Metastasen hervorbringe. Der pU unterstreicht die Rolle von Programmed-Cell-Death-Protein-1(PD-1)-Inhibitoren im Anwendungsgebiet der Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinome, verweist allerdings auf noch fehlende Evidenz zur Wirksamkeit bei einigen dieser Wirkstoffe im Anwendungsgebiet des NPC. Der pU leitet daraus einen hohen Bedarf an wirksamen und sicheren Arzneimitteln zur Behandlung des rezidivierten und metastasierten NPC ab.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NPC: Nasopharynxkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1 Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Inzidente Patientinnen und Patienten mit einer bösartigen Neubildung des Nasopharynx im Jahr 2025

Der pU berechnet aus der im Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) [2] vorliegenden Zeitreihe zur Inzidenz der bösartigen Neubildung des Nasopharynx (Code C11.- gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation [ICD-10-GM]) die Inzidenz für das Jahr 2025. Hierzu ermittelt er aus den Inzidenzen der Jahre 2016 und 2021 eine durchschnittliche Wachstumsrate von 1,02 % für beide Geschlechter. Unter Verwendung dieser Wachstumsrate und ausgehend vom letzten Wert der Zeitreihe (Inzidenz für das Jahr 2021: 403 Patientinnen und Patienten) ermittelt der pU eine Anzahl von 420 inzidenten Patientinnen und Patienten mit einer bösartigen Neubildung des Nasopharynx im Jahr 2025.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NPC

NPC sind ein Teil der bösartigen Neubildungen des Nasopharynx. Vor diesem Hintergrund entnimmt der pU aus 2 Publikationen [3,4] einen Wert von 70 % als Anteil des NPC an allen bösartigen Neubildungen des Nasopharynx. Dabei handelt es sich zum einen um einen Beitrag auf der Webseite www.radiopaedia.org mit dem Überarbeitungsstand 30.07.2025 [3] und zum anderen um einen Fachartikel zu radiologischen Aspekten im Rahmen der Diagnostik des NPC von Juliano und Moonis (2018) [4]. Mittels dieses Anteilswertes errechnet der pU eine Anzahl von 294 Patientinnen und Patienten mit NPC im Jahr 2025.

Schritt 3a: Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem NPC mit Metastasen

Als sich anschließenden Teilschritt berechnet der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem NPC mit Metastasen. Hierzu zieht er eine Publikation von Lee et al. (2015) [5] heran, in welcher eine Spanne von 15 % bis 30 % an Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem NPC mit Fernmetastasen nach einer intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) berichtet wird. Diese Spanne ergibt sich aus verschiedenen retrospektiven Untersuchungen aus dem asiatischen Raum [6-14]. Unter Anwendung der Spanne auf die Patientenzahlen aus Schritt 2 berechnet der pU eine Anzahl von 44 bis 88 Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem NPC mit Metastasen.

Schritte 3b1 und 3b2: Patientinnen und Patienten mit lokal rezidivierendem NPC, die nicht kurativ behandelt werden können

Als zweiten Teilschritt ermittelt der pU die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit einem lokal rezidivierenden NPC ohne kurative Behandlung. Hierzu zieht er zunächst eine Anteilswertspanne von 5 % bis 15 % an Patientinnen und Patienten aus der Publikation von Lee et al. (2015) [5], die ein lokal rezidivierendes NPC entwickeln, heran. Diese Anteilswertspanne basiert auf denselben Publikationen [6-14] wie in Teilschritt 3a. Diese Anteilswertspanne angewendet auf die Patientenzahl aus Schritt 2 ergibt 15 bis 44 Patientinnen und Patienten (Schritt 3b1).

Der pU führt aus, dass nicht für alle von diesen Patientinnen und Patienten ein kurativer Therapieansatz infrage kommt. Hierzu zieht der pU eine Publikation von Li et al. (2024) [15] heran. Diese untersucht Prädiktoren für das Auftreten früher Rezidive nach einer Radiotherapie anhand von 2789 neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit nicht metastasiertem NPC, die von Januar 2016 bis Dezember 2019 am Fujian Krebs Krankenhaus in der Provinz Fujian in China mit radikaler IMRT behandelt wurden. Von 282 Patientinnen und Patienten, die innerhalb einer medianen Nachbeobachtungszeit von 55,8 Monaten ein Rezidiv entwickelten, erhielten 62 Patientinnen und Patienten (21,99 %) keine weitere Therapie im Fujian Krebs Krankenhaus. Diesen Anteilswert verwendet der pU für die Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mit einem lokal rezidivierten NPC nicht für eine kurative Therapie infrage kommen, und erhält somit eine Anzahl von 3 bis 10 Patientinnen und Patienten (Schritt 3b2).

Schritt 3c: Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem metastasierten NPC

Im 3. Teilschritt berechnet der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem neu diagnostizierten metastasierten NPC. Hierzu bildet der pU eine Anteilswertspanne von 10 %, aus einem Übersichtsartikel von Chen et al. (2019) [16], bis 12 %, aus einer Untersuchung von Zhang et al. (2023) [17], welche die Häufigkeiten von Metastasierungen unter verschiedenen Krebserkrankungen bei 1 425 332 Patientinnen und Patienten aus der Datenbank SEER (Surveillance,-Epidemiology,-and-End-Results) mit Krebsregisterdaten, die ungefähr 28 % der US-Bevölkerung abdecken, untersucht. Der Anteilswert aus Zhang et al. (2023) wird auf Basis von 3080 Patientinnen und Patienten mit NPC aus dem Zeitraum 2010 bis 2015, von denen 369 Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose aufwiesen, berechnet. Mit dieser Anteilswertspanne und ausgehend von den Patientenzahlen aus Schritt 2 errechnet der pU eine Anzahl von 29 bis 35 Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem metastasierten NPC.

Schritt 4: Summe der Patientinnen und Patienten mit nicht kurativ behandelbarem rezidivierendem oder metastasiertem NPC

Der pU bildet die Summe der von ihm errechneten Patientenzahlen der Schritte 3a, 3b2 und 3c. Als Ergebnis gibt der pU eine Anzahl von 77 bis 133 Patientinnen und Patienten an.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 89,2 % [18,19] ermittelt der pU eine Anzahl von 68 bis 119 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch vollständig und methodisch teilweise nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU hergeleitete Patientenzahl mit Unsicherheit behaftet. Die zu diesem Ergebnis führenden maßgeblichen Gründe sind nachfolgend dargestellt.

Insgesamt basieren die vom pU herangezogenen Anteilswerte größtenteils auf Publikationen aus dem asiatischen Raum. Es ist unklar, ob sich diese herangezogenen Anteilswerte für die Herleitung epidemiologischer Kennzahlen für den deutschen Versorgungskontext eignen, da es insbesondere aufgrund von regionalen Unterschieden im Vorkommen histologischer Subtypen [20] nicht auszuschließen ist, dass sich die herangezogenen Anteilswerte in den betrachteten asiatischen Populationen von denen deutscher Populationen unterscheiden. Weitere Unsicherheitsquellen werden im Folgenden beschrieben.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NPC

Für die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit NPC zieht der pU einen Anteilswert aus Publikationen heran, die diesen lediglich ohne Quellenangabe berichten. Es ist dabei unklar, wie der Anteilswert bestimmt wurde und insbesondere ob er sich auf inzidente Patientinnen und Patienten mit einer bösartigen Neubildung des Nasopharynx (Schritt 1) übertragen lässt.

Zu den Schritten 3a und 3b1: Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem NPC

Für die vom pU zitierten Anteilwertspannen zum rezidivierenden NPC ist unklar, inwieweit diese auf die Patientenzahl aus Schritt 2 übertragen werden können. Ein Grund hierfür ist, dass Schritt 2 auch Patientinnen und Patienten umfasst, die bei Erstdiagnose Metastasen aufweisen, was auf Patientinnen und Patienten mit Rezidiv jedoch selten zutrifft. Darüber hinaus handelt es sich bei Schritt 2 um Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 1 Jahr inzident sind, wohingegen es sich bei den Anteilswerten aus den Schritten 3a und 3b1 um kumulative Inzidenzen handelt, die auch von der Beobachtungsdauer in der jeweiligen zugrunde liegenden Studie abhängen.

Zu Schritt 3b2: Patientinnen und Patienten mit lokal rezidivierendem NPC, die nicht kurativ behandelt werden können

Es bleibt unklar, inwieweit Ergebnisse für die mediane Nachbeobachtungszeit von 55,8 Monaten auf Patientinnen und Patienten mit unterschiedlicher Beobachtungsdauer (siehe vorherigen Absatz) übertragbar sind. Weiterhin besteht Unsicherheit bezüglich des Anteilswertes für Patientinnen und Patienten ohne kurative Behandlung, da auch jene im Stadium IV in die Anteilwertberechnung eingegangen sind und die Übertragbarkeit auf Patientinnen und Patienten mit lokal rezidivierendem NPC unklar ist.

Zu Schritt 3c: Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem metastasierten NPC

Für die vom pU angegebene Anteilswertuntergrenze von 10 % ist unklar, wie diese bestimmt wurde.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Für die Inzidenzprognose berechnet der pU aus der beim ZfKD vorliegenden Zeitreihe der Inzidenzen an bösartigen Neubildungen des Nasopharynx eine durchschnittliche Wachstumsrate von 1,02 % (siehe Abschnitt II 1.3.1, Schritt 1). Mit dieser berechnet er einen leichten Anstieg der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf 72 bis 125 im Jahr 2030.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC in Erstlinienbehandlung	68–119	<p>Die Angabe des pU ist mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe hierfür sind:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ unklare Übertragbarkeit von Anteilswerten asiatischer Populationen auf die deutsche Population in Anbetracht regionaler Unterschiede histologischer NPC-Subtypen▪ teilweise fehlende Informationen zur Bestimmung von Anteilswerten▪ Anwendung von Anteilswerten zu Rezidiven auf eine Population, die auch Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NPC bei Erstdiagnose umfasst▪ unklare Übertragbarkeit des Anteilswertes für Patientinnen und Patienten ohne kurative Behandlung des lokal rezidivierenden NPC, da auch jene mit Stadium IV in die Anteilswertberechnung eingegangen sind▪ unklare Übertragbarkeit von Anteilswerten auf Basis unterschiedlicher (Nach-)Beobachtungsdauern

a. Angabe des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NPC: Nasopharynxkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Tislelizumab + Cisplatin + Gemcitabin benannt:

- Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin

Der G-BA weist darauf hin, dass es sich bei Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine zulassungsüberschreitende Anwendung handelt. Folglich sind in den Fachinformationen keine Behandlungsprotokolle für das vorliegende Anwendungsgebiet dargestellt. Vor diesem Hintergrund werden in der vorliegenden Bewertung die Angaben des pU zu Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin mit der Therapieempfehlung des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) [21] sowie der European Society for Medical Oncology (ESMO) [22] abgeglichen.

Auf Basis der Angaben des G-BA ist gemäß der vorliegenden Evidenz die Durchführung einer konsolidierenden, lokoregionären Strahlentherapie insbesondere in Abhängigkeit des Ansprechens auf die systemische Therapie empfohlen. Dies kann zu weiteren Kosten führen.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Tislelizumab entsprechen der Fachinformationen [1]. In dieser ist keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert, sodass in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt wird, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU. Tislelizumab wird alle 3 Wochen (21-Tage-Zyklus, entsprechend 17,4 Behandlungstage pro Jahr) verabreicht.

Der pU setzt für Gemcitabin und Cisplatin mit 17,4 Zyklen sowohl in der zu bewertenden Therapie als auch in der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Behandlung für das gesamte Jahr an. Der Zulassungsstudie zu Tislelizumab (RATIONALE 309 [23]) sowie den der gleichlautenden Therapieempfehlung des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) [21] für das Anwendungsgebiet zugrunde liegenden Quellen [24,25] sind allerdings nur 4 bis 6 Zyklen zu entnehmen. Die in den ESMO-Empfehlungen [22] hierzu zitierte Studie von Zhang et al. (2016) [26] zur Behandlung im Anwendungsgebiet erwähnt ebenfalls höchstens 6 Zyklen für Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Tislelizumab entsprechen der Fachinformation [1].

Der Verbrauch von Gemcitabin und Cisplatin richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). Für seine Berechnungen legt der pU die Du Bois-Formel [27] und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [28] zugrunde.

Die Angaben zum Verbrauch von Gemcitabin und – in Bezug auf die Dosierungsobergrenze – Cisplatin in der zu bewertenden Therapie wie auch in der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen pro Gabe den Angaben der Studie RATIONALE 309 sowie den der NCCN-Therapieempfehlung zugrunde liegenden Quellen [24,25] und der in den ESMO-Empfehlungen angegebenen Studie [26]. Der pU setzt für Cisplatin zusätzlich zu der in diesen Quellen genannten Dosierung ($80 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$) eine Dosierungsuntergrenze ($20 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$) an, die in diesen Quellen nicht genannt ist. Zwar waren Dosisreduktionen bei Toxizität und / oder unerwünschten Ereignissen in der Studie RATIONALE 309 erlaubt. Solche Dosisreduktionen sind jedoch – auch zwecks Konsistenz zur Verbrauchsbestimmung für die anderen Wirkstoffe – bei der Kostenberechnung im vorliegenden Verfahren nicht zu veranschlagen.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben zu den Kosten von Tislelizumab sowie den weiteren Wirkstoffen geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.08.2025 wieder. Für die Erreichung der Zieldosis von Cisplatin kombiniert der pU Durchstechflaschen unterschiedlicher Hersteller. Unter Zugrundelegung von Durchstechflaschen desselben Herstellers ergeben sich höhere Kosten für Cisplatin.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Es fallen Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen für die zu bewertende Therapie an, die der pU nicht veranschlagt (z. B. Kosten für die Verabreichung einer Infusion gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab [EBM] sowie für die Überwachung verschiedener Laborwerte).

Für Cisplatin berücksichtigt der pU Kosten für die Hydrierung (z. B. 0,9 % Natriumchloridlösung) und die forcierte Diurese mit Mannitol. Die vom pU angesetzten Leistungen sind gemäß Fachinformation [29] für die zu bewertende Therapie nachvollziehbar.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie ist unklar, inwieweit die genannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für das betroffene nicht zugelassene Anwendungsgebiet zum Tragen kommen [29,30].

Für alle Wirkstoffe sind die vom pU gemachten Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe je applikationsfertiger Einheit (100 €) zum Stand 01.06.2025 plausibel [31].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Der pU ermittelt für Tislelizumab + Cisplatin + Gemcitabin Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 89 397,63 € bis 90 969,74 €. Diese bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind überschätzt, da der pU 17,4 anstatt der 4 bis 6 Zyklen für Cisplatin und Gemcitabin ansetzt. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 12 515,39 € bis 14 087,49 €. Diese bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind überschätzt, da der pU 17,4 anstatt der 4 bis 6 Zyklen ansetzt. Es ist unklar, inwieweit die vom pU veranschlagten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das betroffene (nicht zugelassene) Anwendungsgebiet zum Tragen kommen.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie^b						
Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC in Erstlinienbehandlung	82 165,93–83 682,86	271,70–326,88	6960,00	89 397,63–90 969,74	Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind für den ambulanten Bereich überschätzt, da der pU 17,4 anstatt der 4 bis 6 Zyklen für Cisplatin und Gemcitabin ansetzt. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden. Wenn die Therapie im stationären Bereich erfolgt, können die Kosten abweichen.
Zweckmäßige Vergleichstherapie^b						
Cisplatin + Gemcitabin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC in Erstlinienbehandlung	7023,68–8540,62	271,70–326,88	5220,00	12 515,39–14 087,49	Die Arzneimittelkosten sowie die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind für den ambulanten Bereich überschätzt, da der pU 17,4 anstatt der 4 bis 6 Zyklen ansetzt. Es ist unklar, inwieweit die vom pU veranschlagten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das betroffene (nicht zugelassene) Anwendungsgebiet zum Tragen kommen. Wenn die Therapie im stationären Bereich erfolgt, können die Kosten abweichen.
a. Angaben des pU b. Auf Basis der Angaben des G-BA ist gemäß der vorliegenden Evidenz die Durchführung einer konsolidierenden, lokoregionären Strahlentherapie insbesondere in Abhängigkeit des Ansprechens auf die systemische Therapie empfohlen. Dies kann zu weiteren Kosten führen.						
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NPC: Nasopharynxkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU erwähnt als Kontraindikationen die Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und sonstige weitere Bestandteile. Er geht weiterhin davon aus, dass eine Behandlung mit Tislelizumab sowohl im ambulanten als auch stationären Bereich stattfindet. Eine genaue Angabe zu Anteilswerten macht der pU nicht.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 B, Abschnitt 3.6)

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

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

1. BeOne Medicines Ireland. Fachinformation Tevibra 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: August 2025]. 08.2025.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage ICD-10 C11 [online]. 2025 [Zugriff: 08.08.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
3. Gaillard F, Le L, Bell D. Nasopharyngeal carcinoma [online]. 2025 [Zugriff: 07.08.2025]. URL: <https://radiopaedia.org/articles/9544>.
4. Juliano A, Moonis G. Computed Tomography Versus Magnetic Resonance in Head and Neck Cancer: When to Use What and Image Optimization Strategies. Magn Reson Imaging Clin N Am 2018; 26(1): 63-84. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2017.08.005>.
5. Lee AWM, Ma BBY, Ng WT et al. Management of Nasopharyngeal Carcinoma: Current Practice and Future Perspective. J Clin Oncol 2015; 33(29): 3356-3364. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.60.9347>.
6. Peng G, Wang T, Yang KY et al. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. Radiother Oncol 2012; 104(3): 286-293. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.08.013>.
7. Lin S, Pan J, Han L et al. Update report of nasopharyngeal carcinoma treated with reduced-volume intensity-modulated radiation therapy and hypothesis of the optimal margin. Radiother Oncol 2014; 110(3): 385-389. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.01.011>.
8. Wu F, Wang R, Lu H et al. Concurrent chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: treatment outcomes of a prospective, multicentric clinical study. Radiother Oncol 2014; 112(1): 106-111. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.05.005>.
9. Sun X, Su S, Chen C et al. Long-term outcomes of intensity-modulated radiotherapy for 868 patients with nasopharyngeal carcinoma: an analysis of survival and treatment toxicities. Radiother Oncol 2014; 110(3): 398-403. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.10.020>.
10. Ng WT, Lee MC, Chang AT et al. The impact of dosimetric inadequacy on treatment outcome of nasopharyngeal carcinoma with IMRT. Oral Oncol 2014; 50(5): 506-512. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.01.017>.

11. Lee AW, Ng WT, Chan LL et al. Evolution of treatment for nasopharyngeal cancer--success and setback in the intensity-modulated radiotherapy era. *Radiother Oncol* 2014; 110(3): 377-384. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.02.003>.
12. Yi J, Huang X, Gao L et al. Intensity-modulated radiotherapy with simultaneous integrated boost for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Radiat Oncol* 2014; 9: 56. <https://doi.org/10.1186/1748-717x-9-56>.
13. Kam MK, Leung SF, Zee B et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol* 2007; 25(31): 4873-4879. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.11.5501>.
14. Pow EH, Kwong DL, McMillan AS et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66(4): 981-991. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.06.013>.
15. Li Y, Huang Z, Zeng X et al. Early recurrence as a pivotal event in nasopharyngeal carcinoma: identifying predictors and key molecular signals for survivors. *Head Face Med* 2024; 20(1): 55. <https://doi.org/10.1186/s13005-024-00457-7>.
16. Chen YP, Chan ATC, Le QT et al. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2019; 394(10192): 64-80. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)30956-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)30956-0).
17. Zhang J, Cai D, Hong S. Prevalence and prognosis of bone metastases in common solid cancers at initial diagnosis: a population-based study. *BMJ Open* 2023; 13(10): e069908. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-069908>.
18. Bundesgesundheitsministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Juli 2025. Stand: 01.08.2025. 2025.
19. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 08.08.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlechtstaatsangehoerigkeit-basis-2022.html#1425712>.
20. Argirion I, Zarins KR, Suwanrungruang K et al. Subtype Specific Nasopharyngeal Carcinoma Incidence and Survival Trends: Differences between Endemic and Non-Endemic Populations. *Asian Pac J Cancer Prev* 2020; 21(11): 3291-3299. <https://doi.org/10.31557/apjcp.2020.21.11.3291>.
21. National Comprehensive Cancer Network. Head and Neck Cancers; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Version 1.2026 [online]. 2025 [Zugriff: 10.12.2025]. URL: <https://www.nccn.org>.

22. Bossi P, Chan AT, Licitra L et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2020. *Ann Oncol* 2021; 32(4): 452-465. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.12.007>.
23. BeiGene. Clinical Study Protocol, Amendment 1.0 - A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebocontrolled Study to Compare the Efficacy and Safety of Tislelizumab (BGB-A317) Combined With Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Placebo Combined With Gemcitabine Plus Cisplatin as First-Line Treatment for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Cancer. 2021.
24. Jin Y, Shi YX, Cai XY et al. Comparison of five cisplatin-based regimens frequently used as the first-line protocols in metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138(10): 1717-1725. <https://doi.org/10.1007/s00432-012-1219-x>.
25. Hong S, Zhang Y, Yu G et al. Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Fluorouracil Plus Cisplatin as First-Line Therapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: Final Overall Survival Analysis of GEM20110714 Phase III Study. *J Clin Oncol* 2021; 39(29): 3273-3282. <https://doi.org/10.1200/jco.21.00396>.
26. Zhang L, Huang Y, Hong S et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388(10054): 1883-1892. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31388-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31388-5).
27. Du Bois D, Du Bois EF. Clinical Calorimetry Tenth Paper. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Archives of Internal Medicine* (Chic) 1916; XVII(6_2): 863-871. <https://doi.org/10.1001/archinte.1916.00080130010002>.
28. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: - Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 07.08.2025]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermassen-ingesamt.html>.
29. Teva. Cisplatin Teva 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 02.2025 [Zugriff: 17.10.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/012558/cisplatin-teva-1-mg-ml-konzentrat>.
30. AqVida. Fachinformation Gemcitabin AqVida 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Januar 2025]. 01.2025.

31. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025].
URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/ärzneimittel/rahmenvertrag_e/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf.