

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Tislelizumab

**Neues Anwendungsgebiet: rezidiertes oder
metastasiertes Nasopharynxkarzinom (NPC),
Erstlinie, Kombination mit Gemcitabin und
Cisplatin**

Berlin, den 23. Januar 2026

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Tislelizumab (Neues Anwendungsgebiet: rezidiertes oder metastasiertes Nasopharynxkarzinom (NPC), Erstlinie, Kombination mit Gemcitabin and Cisplatin) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 2161,
Nasopharynxkarzinom

Auftrag: A25-119, Version 1.0, Stand: 22.12.2025

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9202/2026-01-02_Nutzenbewertung-IQWiG_Tislelizumab_D-1250.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2025-10-01-D-1250

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1254/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	4
Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	4
Eingereichte Daten	4
Ergebnisse	6
OS	6
PFS	6
Morbidity	6
Unerwünschte Ereignisse (UE)	6
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
Fazit	7
Literaturverzeichnis	7

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Tislelizumab ist ein humanisierter monoklonaler Immunglobulin-G4(IgG4)-Antikörper gegen Programmed Death(PD)-1, der an die extrazelluläre Domäne des humanen PD-1 bindet. Er blockiert kompetitiv die Bindung von PD-Ligand (PD-L) 1 und PD-L2, hemmt die PD-1-vermittelte negative Signalübertragung und steigert die funktionelle Aktivität von T-Zellen in zellbasierten In-vitro-Tests (1).

Tislelizumab ist in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidiertem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom (NPC) zugelassen.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Fragestellung der Nutzenbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Tislelizumab

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

Mit der EU-Zulassung von Toripalimab plus Cisplatin/Gemcitabin (TCG) im September 2024 ist Cisplatin/Gemcitabin nicht mehr als relevanteste ZVT anzusehen. Die Kombination TCG bewirkt gegenüber Cisplatin/Gemcitabin eine signifikante und relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) (2), die FDA-Zulassung dieser Kombination erfolgte bereits im Oktober 2023. In den NCCN Guidelines V1.2026 gilt TCG als bevorzugte Therapie bei rezidiertem, nicht resektabler, metastasierender Erkrankung ohne chirurgische oder strahlentherapeutische Option (3).

Eingereichte Daten

Es wurden Daten der zulassungsrelevanten, multizentrischen, trinationalen, randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie der Phase III RATIONALE 309 zum Vergleich von

Tislelizumab + Gemcitabin + Cisplatin (TiGC) mit Placebo + Gemcitabin + Cisplatin (PGC) eingereicht (4). In die Studie wurden ausschließlich asiatische erwachsene Patientinnen und Patienten bis 75 Jahre mit rezidiviertem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem 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 TiGC (N = 131) oder PGC (N = 132) randomisiert. Ein Cross-over war zwischen den Therapier Armen erlaubt.

Die Angaben zu der Studie sind unklar. Es soll sich um eine Erstlinientherapie handeln, bei rezidiviertem NPC, jedoch wird angegeben, dass 64,3 % (169/263) der Patientinnen und Patienten eine Vortherapie mit Platinderivaten erhalten (Modul 4B, Anhang 4G, S. 28). Dies wirft auch die Frage der Platinresistenz auf.

Weiterhin besteht Unklarheit bezüglich der Übertragbarkeit der Daten.

Es wurden nur Patientinnen und Patienten mit ECOG 0–1 eingeschlossen, somit können die Ergebnisse nicht auf Patientinnen und Patienten mit ECOG 2 übertragen werden.

Die Studie hat nur asiatische Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Jedoch ist die Morphologie des NPC in den endemischen Regionen in Asien und dem Rest der Welt unterschiedlich. In den endemischen Regionen findet sich bis zu 95 % die EBV-assoziierte Histologie eines nicht keratinisierenden undifferenzierten Karzinoms (WHO-Typ 3), während in nicht-endemischen Regionen keratinisierende Plattenepithelkarzinome ohne EBV-Assoziation (WHO-Typ 1) beobachtet werden (5, 6). In der Studie RATIONALE 309 bestand die Histologie WHO-Typ 3 bei 74 % der Patientinnen und Patienten. Eine differenzierte, nicht keratinisierte Histologie (WHO-Typ 2) lag bei 15 % der Studienpatientinnen und Studienpatienten vor, ein keratinisiertes Plattenepithelkarzinom (WHO-Typ 1) bei 7 %.

In Europa sind 25–30 % der Patientinnen und Patienten EBV-negativ (7), während es in den endemischen asiatischen Gebieten nur etwa 10 % sind (8). Allerdings liegt der serologische EBV-Nachweis in der Studie nur bei etwa 80 %, was wieder ein zu Europa vergleichbares Ausmaß wäre. Insgesamt ist aufgrund der vorliegenden Studienlage nicht zu beurteilen, ob die differentielle Wirksamkeit verschiedener Therapien in Gegenden mit einer hohen endemischen Inzidenz von NPC anders ist als in Europa.

Weiterhin ist unklar, ob die Altersverteilung der Patientinnen und Patienten in der Studie vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext ist.

Es ist auch unklar, wieso ein Cross-over im Studiendesign erlaubt wurde, da laut der chinesischen Leitlinie als Folgetherapie der in China zugelassene PD-1-Inhibitor Camrelizumab ebenfalls eine Option gewesen wäre (9). Das Cross-over könnte die Analysen des OS beeinflussen haben.

Die Beobachtungszeit der Studie für das OS war im Median 41,4 Monate im TiGC-Arm und 40,8 im PGC-Arm.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS).

Ergebnisse

OS

Medianes Überleben in Monaten:

- TiGC-Arm 45,3 vs. PGC-Arm 31,8 (Hazard Ratio [HR] 0,73; $p = 0,084$)

PFS

(ergänzend dargestellt, da kein patientenrelevanter Endpunkt)

Medianes progressionsfreies Überleben in Monaten:

- TiGC-Arm 9,6 vs. PGC-Arm 7,4 (HR 0,528; $p < 0,0001$)

Beim OS zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen in der Hauptanalyse.

Allerdings hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Analysen zur Adjustierung für einen Therapiewechsel im PGC-Arm für den Endpunkt OS eingereicht (Modul 4B, S. 115-118). Die Analyse nach dem Two-Stage-Modell zeigt für den PGC-Arm eine adjustierte mediane Überlebenszeit von 27,0 Monaten und einen statistisch signifikanten Vorteil für den TiGC-Arm (HR 0,623; $p = 0,0355$). Wieso diese Analyse vom IQWiG nicht berücksichtigt wurde, ist unklar.

Beim PFS zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen zugunsten des TiGC-Arms. Der PFS-Vorteil beträgt etwa zwei Monate.

Patientenrelevant ist allerdings das OS. Bei einer längeren Beobachtungsdauer könnte allerdings auch der OS-Unterschied, der in der Hauptanalyse bereits numerisch vorhanden ist, statistisch signifikant werden. Am interessantesten wäre allerdings ein Vergleich mit einem anderen, zugelassenen PD-1-Inhibitor und nicht gegen Placebo.

Morbidität

Patient Reported Outcomes (PRO) zu Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQoL) wurden mittels der Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35 erhoben.

Bezüglich der Morbidität zeigten sich keine gravierenden Unterschiede zwischen den Therapiearmen, die den Zusatznutzen beeinflussen würden.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Bei den UE finden sich sowohl statistisch signifikant mehr schwere immunvermittelte UE im TiGC-Arm, als auch statistisch signifikant häufiger Fieber, mit einer Effektmodifikation durch das Merkmal „Lebermetastasen“. Insgesamt zeigten sich keine gravierenden Unterschiede zwischen den Therapiearmen, die den Zusatznutzen beeinflussen würden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die Ergebnisse dieser frühen Nutzenbewertung werden durch das Vorhandensein eines weiteren Checkpoint-Inhibitors in dieser Indikation relativiert.

Insgesamt folgt die AkdÄ der Bewertung durch das IQWiG. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des OS in der Hauptanalyse und nur geringfügige Unterschiede bezüglich Morbidität und UE, so dass ein Zusatznutzen für TiGC in dieser Indikation nicht belegt ist.

Es muss noch erwähnt werden, dass das Ludwig-Boltzmann-Institut das Bewertungsverfahren „Magnitude of Clinical Benefit Scale“ der European Society of Medical Oncology (ESMO) auf die Daten der RATIONAL-309-Studie angewandt hat „resulting in a final adjusted score of 2 out of 5 each, indicating no meaningful clinical benefit“ (10). Dies stützt die kritische Bewertung von IQWiG und AkdÄ.

Es bleiben Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse und der aus heutiger Sicht nicht mehr gegebenen Validität des Komparators.

Fazit

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem Nasopharynxkarzinom (NPC) in Erstlinienbehandlung ist aus Sicht der AkdÄ der **Zusatznutzen nicht belegt**.

Literaturverzeichnis

1. BeOne Medicines Ireland Limited. Fachinformation „Tevimbra 100 mg, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung“; September 2025.
2. Mai H-Q, Chen Q-Y, Chen D, Hu C, Yang K, Wen J et al. Toripalimab plus chemotherapy for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: The JUPITER-02 randomized clinical trial. JAMA 2023; 330(20):1961–70. doi: 10.1001/jama.2023.20181.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Head and Neck Cancers: <https://www.nccn.org/guidelines/nccn-guidelines-navigator> (letzter Zugriff: 16. Januar 2026). USA, Pennsylvania, Plymouth Meeting, Version 1.2026, Stand: 8. Dezember; 2025.
4. Yang Y, Pan J, Wang H, Zhao Y, Qu S, Chen N et al. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer: A multicenter phase 3 trial (RATIONALE-309). Cancer Cell 2023; 41(6):1061-1072.e4. doi: 10.1016/j.ccell.2023.04.014.
5. Chan SM, Paterson IC, Yap LF. Nasopharyngeal carcinoma in Southeast Asia: current landscape and future priorities. Br J Biomed Sci 2025; 82:15902. doi: 10.3389/bjbs.2025.15902.
6. Su ZY, Siak PY, Lwin YY, Cheah S-C. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma: current insights and future outlook. Cancer Metastasis Rev 2024; 43(3):919–39. doi: 10.1007/s10555-024-10176-9.
7. Simon J, Schroeder L, Ingarfield K, Diehl S, Werner J, Brenner N et al. Epstein-Barr virus and human papillomavirus serum antibodies define the viral status of nasopharyngeal carcinoma in a low endemic country. Int J Cancer 2020; 147(2):461–71. doi: 10.1002/ijc.33006.
8. Huang WB, Chan JYW, Da Liu L. Human papillomavirus and World Health Organization type III nasopharyngeal carcinoma: Multicenter study from an endemic area in Southern China. Cancer 2018; 124(3):530–6. doi: 10.1002/cncr.31031.
9. Tang L-L, Chen Y-P, Chen C-B, Chen M-Y, Chen N-Y, Chen X-Z et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) clinical guidelines for the diagnosis and treatment of nasopharyngeal carcinoma. Cancer Commun (Lond) 2021; 41(11):1195–227. doi: 10.1002/cac2.12218.

10. Rothschedl E WS. Tislelizumab (Tevimbra®) in combination with gemcitabine and cisplatin for the first-line treatment of recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma 2025; Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH (AI-HTA) (2025; Fact Sheet Nr. 233). Verfügbar unter: <https://e-prints.aihta.at/1586/1/Fact%20Sheet%20Nr.233.pdf>.