

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10623 Berlin

23. Januar 2026

**Stellungnahme zum Verfahren der
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Tislelizumab
(rezidiertes oder metastasiertes Nasopharynxkarzinom (NPC),
Erstlinie, Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin**

veröffentlicht am 2. Januar 2026

Vorgangsnummer 2025-10-01-D-1250

IQWiG Berichte Nr. 2161

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Tislelizumab (Tevimbra®)
 - 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 - 4.2. Studien
 - 4.3. Endpunkte
 - 4.3.1. Überlebenszeit
 - 4.3.2. Morbidität
 - 4.3.2.1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 - 4.3.2.2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 - 4.3.2.3. Sicherheit
 - 4.3.2.4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Kombinationstherapie
7. Diskussion
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Tislelizumab ist das erste Verfahren beim Nasopharynkarzinom (NPC). Tislelizumab ist jetzt zugelassen in Kombination mit Gemcitabin / Cisplatin zur Erstlinienbehandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit rezidivierendem, für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht infrage kommendem oder metastasiertem NPC. Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu identischen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Sub-populationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
-	Gemcitabin / Cisplatin	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

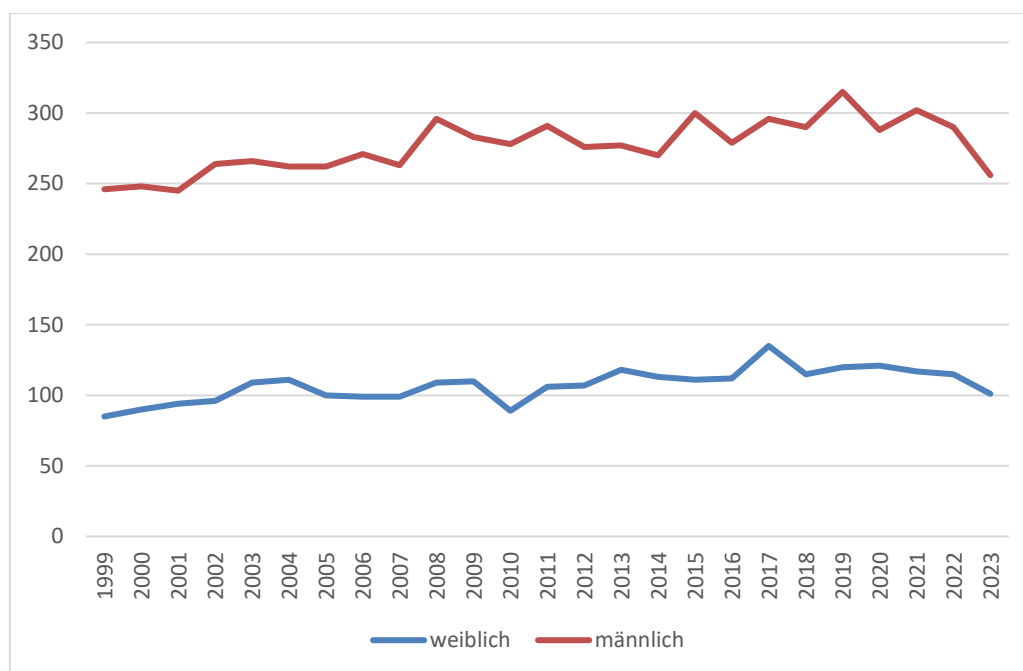
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist RATIONALE 309, eine Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Tislelizumab + Gemcitabin / Cisplatin vs Gemcitabin / Cisplatin bei Pat. mit rezidiviertem oder metastasiertem Nasopharynkarzinom.
- Die Studie wurde in China, Taiwan und Thailand durchgeführt. Die Zusammensetzung des Patientenkollektivs scheint nicht vollständig deckungsgleich mit dem deutschen Versorgungskontext.
- Die Hinzunahme von Tislelizumab führte zur Steigerung der Ansprechrates und zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht signifikant verlängert, allerdings lag die Crossover-Rate aus dem Placebo in den Verum-Arm über 50%.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde durch Tislelizumab nicht gesteigert.
- Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die zugrundeliegende Methodik erfasst den Vorteil von Tislelizumab beim progressionsfreien Überleben und bei der Crossover-korrigierten Gesamtüberlebenszeit nur unzureichend.
- Die Bewertung des klinischen Nutzens mittels der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [6].
 - ESMO-MCBS v1.1 Tislelizumab: 2

Die Hinzunahme von Tislelizumab zur Standardchemotherapie Gemcitabin / Cisplatin wird der neue Standard beim lokal inoperablen oder metastasierten Nasopharynkarzinom werden.

2. Einleitung

Das Nasopharynkarzinom (NPC) gehört in Europa zu den seltenen Krebserkrankungen. Nach einer aktuellen Abfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten, Robert-Koch-Institut liegt die Anzahl von Neuerkrankungen in Deutschland pro Jahr bei 400 – 450 Pat., siehe Abbildung 1.

Abbildung 1: Inzidenz des Nasopharynkarzinoms in Deutschland (RKI)



* Nach Rücksprache mit dem Robert-Koch-Institut sind die Zahlen für 2023 möglicherweise noch nicht vollständig.

27,9% der Pat. sind weiblich, 72,1% sind männlich.

3. Stand des Wissens

Als Nasopharynxkarzinome (NPC) werden maligne Tumore im oberen Bereich des Pharynx bezeichnet. Sie machen etwa 70% der malignen Tumoren in diesem Bereich aus.

WHO-Klassifikation von Nasopharynxkarzinomen

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) unterscheidet drei Subtypen:

- verhornendes, gut differenziertes Plattenepithelkarzinom
- nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom
- undifferenziertes Karzinom.

Nasopharynxkarzinome gelten als chemosensitive Erkrankung mit Ansprechraten von bis zu 80 Prozent bei Cisplatin-haltigen Therapieschemata. Die Phase-III-Studie GEM20110714 etablierte die Kombination aus Gemcitabin und Cisplatin als bevorzugtes Therapieschema [1, 2]. In dieser Studie wurden 362 Pat. randomisiert entweder mit Gemcitabin (1000 mg/m² an den Tagen 1 und 8) plus Cisplatin (80 mg/m² an Tag 1) oder mit Fluorouracil (4 g/m² als kontinuierliche intravenöse Infusion über 96 Stunden) plus Cisplatin (80 mg/m² an Tag 1) behandelt. Die Behandlung erfolgte für maximal sechs Zyklen. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 19 Monaten führte Gemcitabin / Cisplatin zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Median 7 vs 5,6 Monate; HR 0,55 [0,44–0,68]). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 70 Monaten verbesserte Gemcitabin / Cisplatin auch das Gesamtüberleben (Median 22 vs 19 Monate; HR 0,72 [KI 0,58–0,90]). Die Hinzunahme eines Immuncheckpoint-Inhibitors kann die Wirksamkeit der Chemotherapie steigern [3].

Tislelizumab ist ein weiterer PD-1-Inhibitor. Die kompetitive Bindung an den auf T-Zellen exprimierten Rezeptor PD-1 verhindert eine Interaktion mit dessen Liganden PD-L1 und PD-L2. Tislelizumab wird intravenös appliziert. Ergebnisse der Zulassungsstudie zur Kombination von Tislelizumab mit Gemcitabin / Cisplatin beim NPC sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Systemische Erstlinientherapie mit Tislelizumab beim lokal fortgeschrittenen, inoperablen oder metastasierten Nasopharynxkarzinom

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ³ (HR ⁴)	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
RATIO-NALE 309 [4, 5]	rezidiertes, nicht operables oder metastasiertes NPC, Erstlinie	Gemcitabin + Cisplatin + Placebo	Gemcitabin + Cisplatin + Tislelizumab	263	55,3 vs 68,7 ⁶	7,4 vs 9,6 0,528 ⁷ p < 0,0001	31,8 vs 45,3 0,728 ⁷ p = 0,0842

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Ansprechrate in %; ³ PFÜ – progressionsfreie Überlebenszeit; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜL – Gesamtüberleben: rate nach 30 Monaten, in %; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie, Konfidenzintervalle in Klammern;

4. Dossier und Bewertung von Tislelizumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem früheren Therapiestandard.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie RATIONALE 309, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Besonders relevante Merkmal der Studienpopulation sind:

Alter (Jahre, Median)	50
Stadium	
lokal rezidiert	4,6%
metastasiert	95,4%
Histologie	
Plattenepithelkarzinom, keratinisiert	6,8 %
differenziert, nicht keratinisiert	14,8%
undifferenziert	73,8%

Die Studie wurde vom April 2019 bis Dezember 2023 in China, Taiwan und Thailand durchgeführt.

Die Daten wurden in Peer-Review-Journal publiziert [4, 9].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte von RATIONALE 309. Tislelizumab führte zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Median 13,0 Monate; HR 0,728). Das Signifikanzniveau von p 0,05 wurde nicht unterschritten.

69 der 132 Pat. (52,3%) im Placebo-Arm wechselten protokollgerecht bei Progress in den Tislelizumab-Arm. Der pU legt zwei Berechnungen nach der Rank-Preserving-Structural-Failure-Time (RPSFT) und

dem Two-Stage-Model vor, in denen für dieses ‚Crossover‘ korrigiert wird. Dabei zeigen sich statistisch signifikante Vorteile in der Gesamtüberlebenszeit zugunsten von Tislelizumab.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Der primäre Endpunkt war das vom IRC bewertete progressionsfreie Überleben (PFS) in der ITT-Population, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten objektiv dokumentierten Krankheitsprogression oder zum Tod jeglicher Ursache.

Die Phase-3-Studie erreichte ihren primären Endpunkt, da Tislelizumab plus Chemotherapie das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu Placebo plus Chemotherapie signifikant verlängerte (Median 2,2 Monate, HR 0,528 [95%-KI: 0,38–0,73]; $p < 0,0001$). Der PFS-Vorteil von Tislelizumab in Kombination mit Chemotherapie war in der Mehrzahl der Subgruppen konsistent. Die Ansprechrate lag im Tislelizumab-Arm absolut um 13,4% oberhalb der Kontrolle.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zu Lebensqualität und Patient-Reported Outcome wurden mittels der validierten Fragebögen E-ORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-H&N35 erhoben. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

In der Gesamtstudie traten schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad $\geq 3/4$ gleich häufig im Tislelizumab- und im Placebo-Arm auf. Es traten keine unerwarteten, unerwünschten Ereignisse auf. Eine zusammenfassende Darstellung findet sich in der Primärpublikation, siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [4]

n (%)	Tislelizumab-chemotherapy (n = 131)	Placebo-chemotherapy (n = 132)
Patients with at least one TEAE	131 (100.0)	131 (99.2)
Related to tislelizumab/placebo	98 (74.8)	94 (71.2)
Related to any component of chemotherapy	131 (100.0)	131 (99.2)
$\geq$ Grade 3 TEAE	106 (80.9)	108 (81.8)
Related to any component of study treatment	100 (76.3)	108 (81.8)
Related to tislelizumab/placebo	29 (22.1)	31 (23.5)
Related to any component of chemotherapy	100 (76.3)	108 (81.8)
Serious TEAE	36 (27.5)	44 (33.3)
$\geq$ Grade 3 serious TEAE	30 (22.9)	35 (26.5)
Related to any component of study treatment	28 (21.4)	38 (28.8)
Related to tislelizumab/placebo	10 (7.6)	16 (12.1)
Related to any component of chemotherapy	25 (19.1)	36 (27.3)
TEAE leading to death	5 (3.8)	2 (1.5)
Related to any component of study treatment	2 (1.5)	2 (1.5)
Related to tislelizumab/placebo	1 (0.8)	1 (0.8)

n (%)	Tislelizumab-chemotherapy (n = 131)	Placebo-chemotherapy (n = 132)
Related to any component of chemotherapy	2 (1.5)	2 (1.5)
TEAE leading to permanent discontinuation of all treatments ^a	2 (1.5)	3 (2.3)
TEAE leading to permanent discontinuation of any component of study treatment	17 (13.0)	12 (9.1)
Leading to permanent discontinuation of tislelizumab/placebo	7 (5.3)	5 (3.8)
Leading to discontinuation of any chemotherapy	12 (9.2)	10 (7.6)
TEAE leading to treatment modification ^{b,c} of any component of study treatment	87 (66.4)	94 (71.2)
Leading to treatment modification ^b of tislelizumab/placebo	55 (42.0)	53 (40.2)
Leading to treatment modification ^c of any chemotherapy	83 (63.4)	90 (68.2)
Infusion-related reaction	6 (4.6)	6 (4.5)
Immune-mediated TEAE	24 (18.3)	N/A
≥Grade 3	3 (2.3)	N/A

Die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 13% im Tislelizumab- und bei 9,2% im Placebo-Arm.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die zugrundeliegende Methodik erfasst den Vorteil von Tislelizumab nur unzureichend. Der Bericht wurde ohne fachliche Expertise auf dem Gebiet der Kopf-Hals-Tumoren erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Tislelizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nichtkurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig bis 5 (hoch) vor [6]:

ESMO-MCBS v1.1 Tislelizumab 2

6. Kombinationstherapie

Tislelizumab wird nicht in Kombination mit „neuen“ Arzneimitteln eingesetzt.

7. Diskussion

Die Kombination der Standardchemotherapie mit dem Anti-PD-1-Antikörper Tislelizumab steigert die Wirksamkeit der Systemtherapie. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind insbesondere die folgenden Aspekte zu diskutieren:

Patientenpopulation

Die Zulassungsstudie wurde in Ländern durchgeführt, in denen das Nasopharynxkarzinom um bis zu 40mal häufiger als in Deutschland auftritt. Aufgrund der Seltenheit in der kaukasischen Population ist eine vergleichbare Studie in dieser Population nicht umsetzbar. Checkpoint-Inhibitoren haben, anders als Chemotherapien, keine Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit zwischen Asiaten und Kaukasiern gezeigt.

Crossover

Die Chance zum Wechsel aus einem Placebo- in den Verum-Arm ist eine Patientenforderung im Design klinischer Studien, um die Angst vor einer Untertherapie durch die Studienteilnahme zu reduzieren. Durch dieses Design ist der sekundäre Endpunkt Gesamtüberlebenszeit nur eingeschränkt bewertbar. Komplexe mathematische Modelle können dieses Defizit korrigieren. Die vom pU hier eingesetzten Modelle entsprechen dem aktuellen Stand des Wissens.

Nebenwirkungen - Sicherheit

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde durch Tislelizumab nicht gesteigert. Allerdings wurde die Erhebung von Parametern der Lebensqualität nur in den ersten 12 Zyklen durchgeführt. Potenzielle Langzeit- und Spätnebenwirkungen wurden damit potenziell nicht umfassend erfasst.

Die Hinzunahme von Tislelizumab zur Standardchemotherapie Gemcitabin / Cisplatin wird der neue Standard beim lokal inoperablen oder metastasierten Nasopharynxkarzinom werden.

8. Literatur

1. 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; 388:1883.
2. 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;39:3273.
3. Mai HQ, Chen QY, Chen D, et al. Toripalimab Plus Chemotherapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: The JUPITER-02 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023; 330:1961.
4. Zhang L, Yang Y, Pan J, et al. RATIONALE-309: Updated progression-free survival (PFS), PFS after next line of treatment, and overall survival from a phase 3 double-blind trial of tislelizumab versus placebo, plus chemotherapy, as first-line treatment for recurrent/metastatic nasopharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 2022; 40; 36S.
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 Jun 12;41(6):1061-1072.e4. doi: 10.1016/j.ccell.2023.04.014.
6. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Dr. Claudia Chapuy (Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, Klinikum Ernst von Bergmann, Potsdam), PD Dr. Konrad Klinghammer (Charité Comprehensive Cancer Center, Universitätsmedizin Berlin) und Dr. Michael Pogorzelski (Westdeutsches Tumorzentrum, Essen) erarbeitet.