

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Tislelizumab (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges
Lungenkarzinom, nach Vortherapie)

Vom 18. Juni 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tislelizumab (Tevimbra) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	13
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	14
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	15
2.4	Therapiekosten	15
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	20
3.	Bürokratiekostenermittlung	23
4.	Verfahrensablauf	23

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung,

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Tislelizumab (Tevimbra) wurde am 1. September 2024 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 15. Mai 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Tislelizumab in dem Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie bei erwachsenen Patienten. Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC sollen vor der Behandlung mit Tislelizumab ebenfalls zielgerichtete Therapien erhalten haben“ nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt.

Der pharmazeutische Unternehmer erwartete für den Wirkstoff Tislelizumab innerhalb des in § 35a Absatz 5b SGB V genannten Zeitraums für mehrere Anwendungsgebiete Zulassungserweiterungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

In seiner Sitzung am 4. Juli 2024 hat der G-BA dem Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V stattgegeben und verlegte den maßgeblichen Zeitpunkt für den Beginn der Nutzenbewertung

und die Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet auf den Zeitpunkt von vier Wochen nach Zulassung des weiteren Anwendungsgebiets des vom Antrag umfassten Anwendungsgebietes, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt. Die Zulassung des vom Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V umfassten weiteren Anwendungsgebietes wurde innerhalb der 6-Monatsfrist erteilt.

Am 25. November 2024 hat Tislelizumab die Zulassungserweiterung für die Anwendungsgebiete „Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, PD-L1-Expression TAP \geq 5, HER2-, Erstlinie, Kombination mit Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie“ und „Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, PD-L1-Expression TAP-Score \geq 5 %, Erstlinie, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie“ und „Plattenepithelkarzinom des Ösophagus, nach Vortherapie“ erhalten. Die Zulassungserweiterung für die Anwendungsgebiete „Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nach Vortherapie“, „Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel“ und „Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nicht-plattenepithelial, PD-L1 Expression \geq 50 %, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie“ erfolgte am 8. Juli 2024. Beide Zulassungserweiterungen werden als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 20. Dezember 2024 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zu Tislelizumab mit dem Anwendungsgebiet „Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nach Vortherapie“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Tislelizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Tislelizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tislelizumab (Tevimbra) gemäß Fachinformation

Tevimbra als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie bei erwachsenen Patienten. Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC sollen vor der Behandlung mit Tislelizumab ebenfalls zielgerichtete Therapien erhalten haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. Juni 2025):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Therapie mit einer Platin-basierter Chemotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tislelizumab als Monotherapie:

- Docetaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren)
oder
- Pemetrexed (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)
oder
- Nivolumab
oder
- Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %))
oder
- Atezolizumab
oder
- Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Tislelizumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit den Wirkstoffen Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin, Afatinib, Erlotinib, Nintedanib, Osimertinib, Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab und Ramucirumab zugelassen.
Ausgeschlossen wurden Arzneimittel zur Therapie eines NSCLC mit ALK-Translokation, BRAF-, EGFR-, Exon20-, HER-2, KRAS G12C-, METex14, ROS1- oder RET-Mutationen.
- zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet daher nicht in Betracht.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Afatinib (Beschluss vom 20.10.2016)
- Atezolizumab (Beschluss vom 16.03.2018)
- Nintedanib (Beschluss vom 18.06.2015)
- Nivolumab (Beschlüsse vom 04.02.2016 und 20.10.2016)
- Pembrolizumab (Beschluss vom 02.02.2017)
- Ramucirumab (Beschluss vom 01.09.2016)

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):

- Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegt eine schriftliche Äußerung der AkdÄ sowie eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und der Pneumologisch-Onkologischen Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (POA) vor.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben.

Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Tislelizumab keine (weitere) molekular stratifizierte Therapie (gerichtet gegen ALK, BRAF, EGFR, Exon-20, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1) in Betracht kommt.

Gemäß Leitlinien sowie der schriftlichen Äußerung der AkdÄ soll Patientinnen und Patienten in der Zweitlinientherapie, sofern in der Erstlinientherapie auf die Einbeziehung eines Immuncheckpoint-Inhibitors verzichtet wurde und keine Kontraindikationen bestehen, ein PD1- bzw. PD-L1 Antikörper angeboten werden. Diesbezüglich werden Atezolizumab, Nivolumab (jeweils unabhängig vom PD-L1-Status) und Pembrolizumab (PD-L1 \geq 1%) genannt. Für Patientinnen und Patienten, welche als Erstlinienbehandlung eine platinbasierte Kombinations-Chemotherapie in Kombination mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor erhalten haben, kommt in dieser fortgeschrittenen Therapiesituation eine weitere antineoplastische Therapie in Betracht, insbesondere unter Berücksichtigung der Tumorhistologie. Diesbezüglich werden in den Leitlinien sowie der schriftlichen Äußerung Docetaxel, Docetaxel in Kombination mit Nintedanib sowie Pemetrexed als Therapieoptionen genannt. Aufgrund der jeweiligen Zulassungen ist Pemetrexed nicht bei überwiegend

platteneithelialer Histologie und Docetaxel in Kombination mit Nintedanib nur bei Adenokarzinom-Histologie angezeigt.

Insgesamt lässt sich aus den Leitlinien ableiten, dass eine Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren für Patientinnen und Patienten ohne Kontraindikation bereits den Standard in der Erstlinientherapie darstellt. Sofern die Patientinnen und Patienten bisher jedoch keine Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor erhalten haben und keine Kontraindikationen gegen Immuncheckpoint-Inhibitoren vorliegen, wird in der Zweitlinie eine Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor präferiert. Allerdings stellen PD-L1 negative Tumore eine grundsätzliche Ausnahme dar. In diesen Fällen geht aus den Leitlinien überwiegend keine Empfehlung für eine regelhafte Präferenz der Immuncheckpoint-Inhibitoren gegenüber der Chemotherapie hervor. Daher sieht die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie bei PD-L1 negativen Tumoren, nur in diesem Fall, in den zytotoxischen Chemotherapeutika eine alternative zweckmäßige Vergleichstherapie zu den Immuncheckpoint-Inhibitoren.

In den Nutzenbewertungen zu den Immuncheckpoint-Inhibitoren Nivolumab (platteneitheliale und nicht-platteneitheliale Tumohistologie), Pembrolizumab und Atezolizumab wurde zur Behandlung von Patientinnen und Patienten nach vorheriger Chemotherapie gegenüber Docetaxel ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt (Nivolumab: Beschlüsse vom 4. Februar und 20. Oktober 2016, Pembrolizumab: Beschluss vom 2. Februar 2017, Atezolizumab: Beschluss vom 16. März 2018). Dabei ist Pembrolizumab laut Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren ($TPS \geq 1\%$) angezeigt.

Für die Kombination aus Docetaxel und Nintedanib, die bei Adenokarzinom-Histologie angezeigt ist, wurde in der Nutzenbewertung gegenüber einer Docetaxel-Monotherapie ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 18. Juni 2015).

Für den Wirkstoff Afatinib, der bei platteneithelialer Histologie zugelassen ist, zeigte sich in der Nutzenbewertung gegenüber Docetaxel kein Zusatznutzen (Beschluss vom 20. Oktober 2016). Auch für Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel zeigte sich in der Nutzenbewertung gegenüber Docetaxel kein Zusatznutzen (Beschluss vom 1. September 2016).

Unter Berücksichtigung dessen, dass in der vorliegenden Indikation nutzenbewertete Arzneimitteltherapien mit einem Zusatznutzen vorhanden sind, werden die Behandlungsoptionen Afatinib sowie Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel, für die jeweils kein Zusatznutzen festgestellt werden konnte, nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Insgesamt werden Docetaxel, Pemetrexed, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, und Docetaxel in Kombination mit Nintedanib als zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Dabei stellt Docetaxel nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren, Pemetrexed nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend platteneithelialer Histologie, Pembrolizumab nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren ($TPS \geq 1\%$) und Docetaxel in Kombination mit Nintedanib nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie eine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tislelizumab wie folgt bewertet:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Therapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie

a1) Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 %

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 1 %

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse aus der abgeschlossenen, offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie RATIONALE 303 zum Vergleich von Tislelizumab mit Docetaxel vor. Die Studie wurde zwischen November 2017 und Januar 2024 in 109 Studienzentren in Asien, Osteuropa, Nordamerika und Südamerika durchgeführt.

In die Studie wurden Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC eingeschlossen, die eine Krankheitsprogression nach Behandlung mit mindestens einer vorherigen platinbasierten Therapie aufwiesen, jedoch nicht mehr als zwei vorherige Linien einer systemischen Chemotherapie für ihre fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung erhalten haben. Patientinnen und Patienten, mit bekannter EGFR-Mutation oder ALK-Translokation waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Für alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten war zum Studieneinschluss die Testung des PD-L1-Expressionsstatus vorgesehen. Der Studieneinschluss erfolgte jedoch unabhängig vom PD-L1-Expressionsstatus.

Insgesamt wurden 805 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf eine Behandlung mit Tislelizumab (N = 535) oder Docetaxel (N = 270) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Histologie (Plattenepithelkarzinom vs. Nicht-Plattenepithelkarzinom), Therapielinie (Zweit- vs. Drittlinie) und PD-L1-Expression (≥ 25 % vs. < 25 %).

Die Behandlung erfolgte in beiden Behandlungsarmen in Zyklen von 3 Wochen weitgehend entsprechend den Vorgaben der Fachinformation. Die Behandlung war gemäß Studienplanung bis zur Krankheitsprogression, jeweils bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität oder bis zum Widerruf der Einverständniserklärung vorgesehen. Im Interventionsarm konnte die Behandlung auch über den radiologisch bestätigten Krankheitsprogress hinaus fortgesetzt werden, sofern die Patientin beziehungsweise der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes oder der Prüfarztin von der Behandlung profitierte, keine Verschlechterung der Symptome oder inakzeptable Toxizität vorlag.

Der primäre Endpunkt der Studie RATIONALE 303 ist das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der Studie RATIONALE 303 zum 3. Datenschnitt vom 18. Januar 2024 vor. Es handelt sich dabei um die Auswertung zum Studienende. Dieser Datenschnitt wird der Nutzenbewertung zugrunde gelegt.

Relevante Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung

In die Studie RATIONALE 303 wurden Patientinnen und Patienten unabhängig von ihrem PD-L1-Expressionsstatus eingeschlossen. Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie stellt der in der Studie eingesetzte Komparator Docetaxel jedoch nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren eine geeignete Therapieoption dar. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist damit ausschließlich die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten aus der Studie RATIONALE 303 relevant, die einen negativen PD-L1-Expressionsstatus aufweist. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen einer Teilpopulation mit einer PD-L1-Expression $< 1\%$ vor. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens erläutert der pharmazeutische Unternehmer, dass der im Dossier abgebildete prozentuale Anteil der PD-L1 positiven Tumorzellen mit dem Tumour Proportion Score (TPS) gleichzusetzen ist. Die vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewertete Teilpopulation wird für die vorliegende Bewertung herangezogen. Für Tislelizumab umfasst diese 214 und für Docetaxel 103 der randomisierten Patientinnen und Patienten.

Auf Basis der relevanten Teilpopulation der Studie RATIONALE 303 sind jedoch ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-negativen Tumoren (PD-L1-Expressionsstatus $< 1\%$) möglich. Für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (PD-L1-Expressionsstatus $\geq 1\%$) liegen aus der Studie RATIONALE 303 dagegen keine geeigneten Daten vor. Der G-BA sieht es daher als sachgerecht an, eine Aufteilung der Patientenpopulation in Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $< 1\%$ vorzunehmen.

a1) Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. In seinem Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer lediglich Daten für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $< 1\%$ vor. Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ liegen keine Daten vor.

a2) Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $< 1\%$

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie RATIONALE 303 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde in der Studie RATIONALE 303 operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten objektiven Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte durch Prüferärztinnen und Prüferärzte vor Ort und wurde anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1 beurteilt.

Für den Endpunkt PFS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Version 1.1-Kriterien).

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für die patientenberichteten Endpunkte Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13), Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC-QLQ C30) sowohl Responderanalysen als auch stetige Auswertungen mittels gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) zur Veränderung gegenüber dem Studienbeginn vor. Als Responderanalysen legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur Zeit bis zur erstmalig bestätigten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte für die EQ-5D VAS bzw. um ≥ 10 Punkte für den EORTC QLQ-C30 bzw. den EORTC QLQ-LC13 vor.

Jedoch war die Beobachtungsdauer für die patientenberichteten Endpunkte zum einen gegenüber dem Gesamtüberleben systematisch und sehr deutlich verkürzt und zum anderen zwischen den Behandlungsarmen deutlich unterschiedlich, weshalb die vorgelegten Responderanalysen in der vorliegenden Datensituation nicht sinnvoll interpretierbar waren. Die supportiv vorgelegten stetigen Auswertungen sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da insgesamt in hohem Umfang fehlende Werte in den Auswertungen ($> 50\%$) und zusätzlich große Unterschiede zwischen den Studienarmen vorlagen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung nachgereicht.

Aus den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Auswertungen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung geht hervor, dass zu Monat 6 (bzw. Woche 24) für den Großteil der Endpunkte im Vergleichsarm nur noch ≤ 10 Patientinnen und Patienten unter Beobachtung stehen sowie bereits in den ersten 2,5 Monaten nach Beobachtungsbeginn Zensierungen in erheblichem Maße auftreten. Unterschiede in den auftretenden Ereignissen zwischen den Behandlungsarmen zeigen sich für die meisten Endpunkte jedoch erst nach Monat 3 und sind damit potenziell im hohen Maße durch diese Zensierungen beeinflusst. Aufgrund dieser großen Unsicherheiten sind die nachgereichten Responderanalysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der patientenberichteten Endpunkte in der vorliegenden Datensituation nicht sinnvoll interpretierbar.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13)

Die vorgelegten Auswertungen – sowohl zur Zeit bis zur erstmalig bestätigten Verschlechterung als auch zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung – sind nicht sinnvoll interpretierbar. Die Gründe werden im Abschnitt „Zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität“ erläutert.

Eine Ausnahme bilden die Ergebnisse für den Endpunkt Alopezie (EORTC QLQ-LC13), die für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da hier die Aufteilung der Kaplan-Meier-Kurven unmittelbar nach Studienbeginn erfolgt und ein deutlicher Unterschied im Verlauf der Kurven erkennbar ist. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tislelizumab gegenüber Docetaxel.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Die vorgelegten Auswertungen – sowohl zur Zeit bis zur erstmalig bestätigten Verschlechterung als auch zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung – sind nicht sinnvoll interpretierbar. Die Gründe werden im Abschnitt „Zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität“ erläutert.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Die vorgelegten Auswertungen – sowohl zur Zeit bis zur erstmalig bestätigten Verschlechterung als auch zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung – sind nicht sinnvoll interpretierbar. Die Gründe werden im Abschnitt „Zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität“ erläutert.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

In der Studie RATIONALE 303 traten in beiden Studienarmen bei nahezu allen Patientinnen UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbrüche aufgrund von UE

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Tislelizumab gegenüber Docetaxel.

Spezifische UE

Immunvermittelte UEs

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zu den immunvermittelten UEs vor, die jedoch dennoch nicht geeignet sind, die immunvermittelten UEs vollumfänglich abzubilden. Die Auswertungen basieren zwar auf einer angemessenen PT-Sammlung, jedoch wurden nicht alle Ereignisse der aufgeführten PTs als immunvermittelte UEs gewertet, sondern nur eine Auswahl dieser PTs bei Erfüllen bestimmter Bedingungen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer weitere Informationen zu den im Dossier eingereichten Auswertungen übermittelt. Es wurden allerdings keine Auswertungen unter Berücksichtigung aller potenziell immunvermittelten Ereignisse nachgereicht. Für die Nutzenbewertung liegen somit weiterhin keine geeigneten

Daten vor. Bei den immunvermittelten UEs handelt es sich um therapeutische relevante und bekannte Nebenwirkungen von Tislelizumab, wie von anderen Wirkstoffen aus der Klasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs), Asthenie (UEs) und Schlaflosigkeit (UEs), Alopezie (UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) und Untersuchungen (schwere UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) und Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (schwere UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs), Asthenie (UEs) und Schlaflosigkeit (UEs), Alopezie (UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs; darin enthalten: Neutropenie, Leukopenie und febrile Neutropenie (jeweils schwere UEs)) und Untersuchungen (schwere UEs; darin enthalten: Neutrophilenzahl erniedrigt und Leukozytenzahl erniedrigt (jeweils schwere UEs)), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) und Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel.

Fazit zu Nebenwirkungen:

Insgesamt zeigt sich für Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel eine statistisch signifikante Verbesserung bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Im Detail lassen sich bei den spezifischen UE überwiegend Vorteile feststellen. Zu immunvermittelten UEs liegen keine geeigneten Daten vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Tislelizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Therapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie liegen Ergebnisse der Studie RATIONALE 303 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zu Docetaxel vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich der Symptomatik zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Tislelizumab beim Endpunkt Alopezie erhoben mittels EORTC QLQ-LC13. Für die weiteren Endpunkte zur Symptomatik erhoben mittels EORTC QLQ-LC13 und EORTC QLQ-C30 sowie für den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine bewertbaren Daten vor.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine bewertbaren Daten vor.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung für Tislelizumab im Vergleich zu Docetaxel bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Im Detail lassen sich bei spezifischen UE überwiegend Vorteile für Tislelizumab feststellen. Die für die Wirkstoffklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren relevanten Auswertungen zu den immunvermittelten UEs waren jedoch nicht bewertbar.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegen für Tislelizumab eine statistisch signifikante Verbesserung beim Endpunkt Alopezie erhoben mittels EORTC QLQ-LC13 und ein deutlicher Vorteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen vor.

Bewertungsrelevante Limitationen ergeben sich jedoch dadurch, dass abgesehen von dem Endpunkt Alopezie (erhoben mittels EORTC QLQ-LC13) keine bewertbaren Daten zu weiteren Endpunkten der Morbidität vorliegen. Ebenfalls liegen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine bewertbaren Daten vor. Insbesondere in der hier vorliegenden fortgeschrittenen palliativen Therapiesituation wird Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein hoher Stellenwert beigemessen. Ein Vorteil im Gesamtüberleben konnte nicht nachgewiesen werden.

Zudem wird berücksichtigt, dass die untersuchte Studienpopulation nur sehr eingeschränkt auf die Versorgungsrealität übertragbar ist, da die Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor zusätzlich zur vorherigen platinbasierten Therapie inzwischen den Therapiestandard darstellt.

Im Ergebnis einer Abwägungsentscheidung stellt der G-BA fest, dass für Tislelizumab als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie bei erwachsenen Patienten ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Tislelizumab:

„Tevimbra als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger platinbasierter Therapie bei erwachsenen Patienten. Patienten mit EGFR-mutiertem oder ALK-positivem NSCLC sollen vor der Behandlung mit Tislelizumab ebenfalls zielgerichtete Therapien erhalten haben.“

In der Studie RATIONALE 303 wurde Tislelizumab gegenüber Docetaxel verglichen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich der Symptomatik zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Tislelizumab beim Endpunkt Alopezie. Für die weiteren Endpunkte der Symptomatik sowie für den Gesundheitszustand liegen keine bewertbaren Daten vor.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen ebenso keine bewertbaren Daten vor.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Tislelizumab bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Im Detail lassen sich bei spezifischen UE überwiegend Vorteile für Tislelizumab feststellen. Die für die Wirkstoffklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren relevanten Auswertungen zu den immunvermittelten UEs waren jedoch nicht bewertbar.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse liegen für Tislelizumab eine statistisch signifikante Verbesserung beim Endpunkt Alopezie erhoben mittels EORTC QLQ-LC13 und ein deutlicher Vorteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen vor.

Bewertungsrelevante Limitationen ergeben sich jedoch dadurch, dass abgesehen von dem Endpunkt Alopezie keine bewertbaren Daten zu weiteren Endpunkten der Morbidität sowie

keine bewertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorliegen. Insbesondere in der hier vorliegenden fortgeschrittenen palliativen Therapiesituation wird Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein hoher Stellenwert beigemessen. Ein Vorteil im Gesamtüberleben konnte nicht nachgewiesen werden.

Zudem ist die untersuchte Studienpopulation nur sehr eingeschränkt auf die Versorgungsrealität übertragbar, da die Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor zusätzlich zur vorherigen platinbasierten Therapie inzwischen den Therapiestandard darstellt.

Im Ergebnis einer Abwägungsentscheidung stellt der G-BA fest, dass für Tisnelizumab ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zur Nutzenbewertung zugrunde gelegt.

Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt sind die Angaben jedoch mit Unsicherheiten behaftet, die sich maßgeblich aus den folgenden Aspekten ergeben:

Der pharmazeutische Unternehmer ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC (Stadien IIIB bis IV) bei Erstdiagnose anhand der Addition der Anteilswerte aus verschiedenen Quellen, was zu Unsicherheiten führt, da die Vergleichbarkeit der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten und der Betrachtungszeiträume in den drei unterschiedlichen Datengrundlagen nicht gegeben ist. Zudem bestehen weitere Unsicherheiten in den einzelnen Publikationen hinsichtlich der Anteilswerte der Patientinnen und Patienten mit NSCLC sowie der Stadienverteilung.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten in den Stadien I bis IIIA bei Erstdiagnose und Progression ins Stadium IV im Betrachtungsjahr 2024 ist ebenfalls mit Unsicherheiten behaftet, da Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt wurden, die sich bereits im Vorjahr im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium befunden haben. Außerdem wurden keine Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die aus einem früheren Stadium in das Stadium IIIB/IIIC progredieren und zum anderen bei den Metastasierungen innerhalb von 15 Jahren auch Progressionsereignisse von Stadium IIIB/IIIC in das Stadium IV erfasst werden, wodurch sich insgesamt gegenläufige Abweichungen ergeben.

Der herangezogene Anteilswert der unteren Grenze der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten, ist mit Unsicherheiten behaftet, da er ausschließlich auf Basis von Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IV gewonnen wurde. Zudem stammen die zugrunde liegenden Daten aus den Jahren 2009 und 2010, sodass sie aufgrund der seitdem neu zugelassenen Behandlungsoptionen nur bedingt auf den aktuellen Versorgungskontext übertragbar sind. Zudem bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der oberen Grenze basierend auf der GKV-Routinedatenanalyse: Zum einen wurden teilweise Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die eine platinbasierte Therapie erhalten haben. Zum anderen kann der Anteil mit systemischen Therapielinien überschätzt sein, da nur Patientinnen und Patienten mit einer für das NSCLC spezifischen Therapie eingeschlossen wurden. Zudem wurden im Anschluss an

den vorliegenden Betrachtungszeitraum weitere Behandlungsoptionen zugelassen, die die Verteilung bzw. die Anzahl der durchlaufenen Therapielinien beeinflussen können.

Hinsichtlich des Anteils der Patientinnen und Patienten, für die nach der Erstlinie weitere Therapielinien infrage kommen, könnten an der Obergrenze ausgehend von Patientinnen und Patienten mit Progress nach vorheriger Therapielinie ggf. weitere Patientinnen und Patienten hinzukommen. Des Weiteren ist anzumerken, dass er in die Berechnung auch diejenigen mit einbezieht, die keine systemische Therapie erhalten haben.

Zudem ist anzumerken, die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Erstlinientherapie eine alleinige Chemotherapie erhalten, insofern mit Unsicherheiten behaftet ist, dass gemäß aktueller Leitlinien insbesondere im metastasierten Krankheitsstadium bereits in der Erstlinientherapie eine Chemoimmuntherapie angeboten werden soll, die unabhängig vom PD-L1-Status bereits einen Immuncheckpoint-Inhibitor enthält. Davon ausgehend ist die Aussagekraft des angesetzten Anteils einer alleinigen platinbasierten Chemotherapie für den aktuellen deutschen Versorgungskontext fraglich.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tevimbra (Wirkstoff: Tislelizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. Februar 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Tislelizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Tislelizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 1. Juni 2025).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen

Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Therapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tislelizumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Docetaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren)				
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Pemetrexed (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)				
Pemetrexed	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Nivolumab				
Nivolumab	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %))				
Pembrolizumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x alle 42 Tage	8,7	1	8,7
Atezolizumab				
Atezolizumab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)				
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4
Nintedanib	2 x täglich an Tag 2- 21 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	20	348,0

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“² zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Therapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tislelizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Docetaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren)					
Docetaxel	$\frac{75 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}}{= 143,3 \text{ mg}}$	143,3 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
Pemetrexed (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)					
Pemetrexed	$\frac{500 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}}{= 955 \text{ mg}}$	955 mg	1 x 1000 mg	17,4	17,4 x 1000 mg
Nivolumab					
Nivolumab	240 mg	240 mg	2 x 120 mg	26,1	52,2 x 120 mg
Pembrolizumab (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %))					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Atezolizumab					
Atezolizumab	1875 mg	1875 mg	1 x 1875 mg	17,4	17,4 x 1875 mg
Docetaxel in Kombination mit Nintedanib (nur für Patientinnen und Patienten mit PD-L1 negativen Tumoren und Adenokarzinom-Histologie)					
Docetaxel	$\frac{75 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}}{= 143,3 \text{ mg}}$	143,3 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
Nintedanib	200 mg	400 mg	4 x 100 mg	348,0	1392 x 100 mg

²Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Therapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tislelizumab 100 g	1 IFK	2 288,43 €	1,77 €	127,40 €	2 159,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Atezolizumab 1875 mg	1 ILO	4 129,23 €	1,77 €	232,53 €	3 894,93 €
Docetaxel 160 mg	1 IFK	515,78 €	1,77 €	23,94 €	490,07 €
Nintedanib 100 mg	120 WKA	2 761,30 €	1,77 €	0,00 €	2 759,53 €
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 539,71 €	1,77 €	85,64 €	1 453,30 €
Pembrolizumab 100 mg	2 IFK	4 962,26 €	1,77 €	280,10 €	4 680,39 €
Pemetrexed 1000 mg	1 IFK	1 124,81 €	1,77 €	52,84 €	1 070,20 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; WKA = Weichkapseln					

Stand Lauer-Tabax: 1. Juni 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung.

Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
zu bewertendes Arzneimittel							
nicht zutreffend							
Zweckmäßige Vergleichstherapie:							
Pemetrexed							
Dexamethason ^{3,4} (2 x 4 mg p.o.)	100 TAB à 4 mg	79,54 €	1,77 €	5,40 €	72,37 €	52,2	75,55 €
Folsäure ⁵ (350 – 1 000 µg/Tag, p.o.)	100 TAB à 400 µg	17,60 €	0,88 €	2,12 €	14,60 €	365,0	53,29 € – 106,58 €
Vitamin B12 ⁴ (1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen, i.m.)	10 ILO à 1000 µg	8,19 €	0,41 €	0,37 €	7,41 €	5,8	4,30 €
Docetaxel							
Dexamethason ^{3,4} (2 x 4 mg p.o.)	100 TAB à 4 mg	79,54 €	1,77 €	5,40 €	72,37 €	52,2 €	75,55 €
Abkürzungen: TAB = Tabletten; ILO = Injektionslösung							

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern

³ Zur Reduktion der Häufigkeit und Schwere von Hautreaktionen muss am Tag vor und am Tag der Pemetrexed-Gabe sowie am Tag nach der Behandlung ein Kortikosteroid gegeben werden.

⁴ Festbetrag

⁵ Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 – 1 000 µg angegeben ist.

von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne

Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum

beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorheriger Therapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Februar 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Mai 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 20. Dezember 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tislelizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 20. Dezember 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Tislelizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. März 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. April 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. April 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 5. Mai 2025 statt.

Mit Schreiben vom 6. Mai 2025 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 28. Mai 2025 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Juni 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Juni 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2024	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	29. April 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. Mai 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	13. Mai 2025 3. Juni 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juni 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Juni 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 18. Juni 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken